

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  
проф. И.В. Поддубной  
проф. В.Г. Савченко**

**2016 г.**

## Коллектив авторов

### Авторы клинических разделов:

Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Аль-Ради Л.С., Бабичева Л.Г., Байков В.В., Барях Е.А., Белоусова И.Э., Бялик Т.Е., Виноградова Ю.Н., Воробьев В.И., Вотякова О.М., Горенкова Л.Г., Демина Е.А., Желудкова О.Г., Зарицкий А.Ю., Ильин Н.В., Капланов К.Д., Ковригина А.М., Константинова Т.С., Кравченко С.К., Криволапов Ю.А., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Луговская С.А., **Мационис А.Э.** Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Мухортова О.В., Мякова Н.В., Никитин Е.А., Османов Е.А., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Ройтман Е.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Снеговой А.В., Сотников В.М., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Трофимова О.П., Тумян Г.С., Шмаков Р.Г., Юрин О.Г.

### 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., Асланиди И.П., Бакиров Б.А., Бессмельцев С.С., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Губкин А.В., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Екаева И.В., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Канин В.С., Капорская Т.С., Катунина Т.А., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Колесникова И.М., Коновалов Д.М., Копп М.В., Коробкин А.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Кравченко А.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Левшин Н.Ю., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Моисеева Т.Н., Молостцова В.З., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Петров С.В., Пивник А.В., Пройдаков А.В., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Свешников Ю.В., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шатохин Ю.В., Шахгильдян В.И., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

### Европейские консультанты:

Coiffier B. (Франция), Terpos E. (Греция), Ysebaert L. (Франция)

### **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  
 ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» 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 Минаева Н.В.  
 Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы, д.м.н., проф. Птушкин В.В.  
 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.-корр. 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.

## Оглавление

|  |  |
|--|--|
| <b>Введение .....</b>  | <b>Ошибка! Закладка не определена.</b> |
| <b>Общие принципы диагностики лимфом .....</b>   | <b>Ошибка! Закладка не определена.</b> |
| Диагноз опухоли .....  | 8                                      |
| Стадирование, формулирование диагноза .....  | 21                                     |
| План обследования больного .....   | 24                                     |
| Определение эффективности лечения .....  | 25                                     |
| <b>Лимфома Ходжкина .....</b>  | <b>28</b>                              |
| <b>Фолликулярная лимфома .....</b>   | <b>44</b>                              |
| <b>Лимфома маргинальной зоны .....</b>   | <b>54</b>                              |
| <b>Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома .....</b>   | <b>62</b>                              |
| <b>Лимфома из клеток мантии .....</b>  | <b>73</b>                              |
| <b>Лимфома Беркитта .....</b>  | <b>88</b>                              |
| <b>Первичная лимфома центральной нервной системы .....</b>   | <b>97</b>                              |
| <b>Неходжкинские лимфомы твердой мозговой оболочки .....</b>   | <b>105</b>                             |
| <b>Нодальные Т-клеточные лимфомы .....</b>   | <b>111</b>                             |
| <b>Первичные кожные лимфомы .....</b>  | <b>123</b>                             |
| Грибовидный микоз .....  | 125                                    |
| Синдром Сезари .....   | 133                                    |
| CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи: лимфоматоидный папулез,<br>первичная кожная анапластическая CD30+ крупноклеточная лимфома ..... | 138                                    |
| <b>Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией .....</b>   | <b>149</b>                             |
| <b>Неходжкинские лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С .....</b>   | <b>164</b>                             |
| <b>Лимфомы и беременность .....</b>  | <b>170</b>                             |
| <b>Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении лимфом .....</b>  | <b>179</b>                             |
| <b>Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания .....</b>   | <b>192</b>                             |
| <b>Общие принципы лучевой терапии в онкогематологии .....</b>  | <b>197</b>                             |
| <b>Применение ПЭТ у больных лимфомами .....</b>  | <b>203</b>                             |
| <b>Особенности лимфом детского возраста .....</b>  | <b>215</b>                             |
| <b>Хронический лимфолейкоз .....</b>   | <b>217</b>                             |
| <b>Волосатоклеточный лейкоз .....</b>  | <b>246</b>                             |
| <b>Множественная миелома .....</b>   | <b>259</b>                             |

|   |                                 |
|---|---------------------------------|
| Солитарная плазмоцитома.....  | 295                             |
| Макроглобулинемия Вальденстрема .....   | 301                             |
| Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли .....  | 311                             |
| Лечение анемии у онкологических больных .....   | 315                             |
| Профилактика и лечение тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую<br>противоопухолевую терапию..... | 328                             |
| Профилактика венозных тромбозмболических осложнений при лимфопролиферативных<br>заболеваниях.....               | 338                             |
| Лечение болевого синдрома у онкологических больных .....  | 351                             |
| Приложение 1: уровни доказательности .....  | 379                             |
| Приложение 2: схемы лекарственного лечения .....  | 380                             |
| Библиография.....   | Ошибка! Закладка не определена. |

## 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 составлены ведущими специалистами данной области медицины и учитывают 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 необходимого лечения.

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

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

Первая версия Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний была подготовлена в 2012-2013 гг., и в 2013 г. была опубликована в журнале «Современная онкология», а также на ряде профессиональных медицинских сайтов, в том числе на сайтах обоих обществ, и незамедлительно получила широкое распространение среди практических врачей-онкологов и гематологов страны.

Динамичное развитие современной онкогематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. В этой связи клинические рекомендации должны постоянно совершенствоваться, развиваться и обновляться в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных. Учитывая эти требования, рабочая группа по подготовке рекомендаций приняла решение о регулярном обновлении данного документа 1 раз в 2 года.

Вторая версия Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний была опубликована в 2014 г. Были добавлены последние данные о возможностях диагностики и лечения лимфом, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы, а также добавлены новые разделы и приложения. Обсуждение обновлений состоялось в рамках II Конгресса гематологов России.

В данное издание вошла третья версия рекомендаций, подготовленная специалистами в 2015-2016 гг. Все основные разделы рекомендаций были обновлены с учетом последних научных достижений в данной области, а также пожеланий практических онкологов и гематологов, имевших возможность использовать первые издания рекомендаций начиная с 2013 г. В рекомендации добавлены новые классификации и прогностические системы, разработанные в последние годы, а также лекарственные препараты, зарегистрированные или планируемые к регистрации в Российской Федерации в 2015-2016 гг. Значительно расширен круг специалистов смежных областей, участвовавших в написании разделов рекомендаций по диагностике и лечению пациентов, у которых помимо лимфопролиферативной патологии диагностируются иные тяжелые заболевания, влияющие на терапевтическую тактику. Обновления рекомендаций были широко и подробно обсуждены специалистами в рамках трех крупнейших мероприятий, проводимых в данной области: Форума экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также III Конгресса гематологов России.

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМ

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

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

### Диагноз опухоли

До биопсии лимфатического узла необходимо выполнять общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить необходимость выполнения биопсии у больных хроническим лимфолейкозом, острыми лейкозами, при лимфоцитозе инфекционной (HIV, EBV, CMV-инфекции, коклюш, вирусные гепатиты, токсоплазмоз и др.) или другой этиологии (поствакцинальный, лекарственная реакция, курение, тимома, «стрессорный» лимфоцитоз).

Диагноз опухоли (лимфомы) устанавливают на основании морфологического исследования биопсийного или операционного материала<sup>1</sup>. Морфологическое исследование проводится с помощью цитологического, гистологического и иммуногистохимического методов. В части случаев необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и, как правило, иммуногистохимическое исследование инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) при обосновании невозможности выполнения эксцизионной биопсии (отраженном в медицинской документации), объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор»-) биопсии. Пригодным для исследования является биоптат диаметром не менее 16 G, при длине опухолевого инфильтрата в ткани не менее 1,5 см. Объем иммуногистохимического

---

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



исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала. Разделение материала между различными лабораториями категорически недопустимо. 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 присланных объектов.

2. Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный и т.п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов.

3. Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях с антителами к TdT, BCL-6, cyclin D1; цитоплазмы - в реакциях на CD79a, гранулярная цитоплазматическая реакция - цитотоксические молекулы; цитоплазмы или мембраны - в реакциях с антителами к CD3, тяжелым или легким цепям иммуноглобулинов; мембраны – в реакциях на CD20, CD10 и т.д.), интенсивность, особенности иммуногистоархитектоники. Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.

4. Патоморфологическое 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. У детей с лимфомой Ходжкина в продвинутой стадии проведение трепанобиопсии может быть отменено, при наличии инициальной ПЭТ-КТ.

Морфологическое исследование пунктата костного мозга (стерального или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата. Для детей с лимфобластными лимфомами, лимфомой Беркитта достаточным для стадирования является проведение костномозговой пункции из 4 точек – передние и задние гребни подвздошных костей; стеральная пункция не используется.

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией 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 цитометрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов.

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

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или очагов, расположенных экстранодально. Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии, за исключением случаев ПЭТ-негативных резидуальных образований при лимфоме Ходжкина.

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 миелопоэза. У больных с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно.

### **Лимфома Ходжкина**

Лимфома Ходжкина — это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Традиционно выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

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

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются одинаковым 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).

Экспрессия CD15 отмечается примерно в 85% случаев ЛХ, PAX 5 - в 95% случаев. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз лимфомы Ходжкина сомнителен и требует углубленного иммуногистохимического исследования.

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным маркером, позволяющим отличить лимфому Ходжкина от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии CD79a, BCL-6, В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (или слабая ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV,) (см. табл. 1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием отличается от классической лимфомы Ходжкина по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX5 и другие В-клеточные антигены, их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ T<sub>H</sub> -лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

Таблица 1

Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина  
ВОЗ, 2008 г.

| Лимфома Ходжкина                                       | Варианты   | Иммунофенотип<br>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), BoB.1-        |
| Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием |  | CD20+, CD45+, CD30-, CD15- (в единичных случаях позитивная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain+, BoB.1+ |

### **Фолликулярная лимфома**

**Гистологическое заключение** должно учитывать клеточный состав опухолевых инфильтратов и характер роста опухоли. Согласно классификации опухолей кроветворной и

лимфоидной тканей ВОЗ (2008 г.) цитологические типы 1 и 2 (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400х) необходимо объединять. Реже (20%) встречается 3 цитологический тип, который, в свою очередь, подразделяется на 3А (с присутствием centrocytes) 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 лимфатического узла), нодулярно-диффузный (25%-75%) и преимущественно диффузный тип роста (менее 25%). Если последний представлен центробластами, то при отсутствии нодулярных участков опухолевого роста устанавливается трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ). В этом случае необходимо указывать долю площади опухоли, приходящуюся на фолликулярную лимфому и ДВКЛ (в процентах).

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

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

Для подтверждения диагноза целесообразно цитогенетическое/FISH исследование.

Фолликулярная лимфома «детского» типа представлена фолликулярной лимфомой 3 цитологического типа (чаще 3В) без экспрессии BCL-2 и реаранжировки BCL-2, встречается преимущественно у детей/подростков мужского пола/молодых мужчин с вовлечением кольца Вальдейера, яичек.

Фолликулярная лимфома 3В +/- диффузная В-клеточная лимфома характеризуется экспрессией или реаранжировкой *MUM.1*.

### **Лимфомы из клеток маргинальной зоны**

Лимфома маргинальной зоны представляет собой В-клеточную лимфому с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным, внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: встречаются клетки типа малых лимфоцитов, centrocyte-подобные, лимфоидные клетки с признаками плазмочитарной дифференцировки, зрелые плазматические клетки, разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией центробластов и

иммунобластов; при экстранодальной локализации нередко присутствуют скопления опухолевых клеток с морфологией моноцитоподобных В-клеток.

Иммуногистохимически диагноз В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны устанавливается путем исключения других вариантов мелкоклеточных В-клеточных лимфом и требует использования широкой панели антител. 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: CD19+, CD20+, CD22+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM.1 +/- (слабая ядерная экспрессия в лимфоидных клетках опухолевого инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38(-) и CD44(+). Резидуальные зародышевые центры фолликулов с признаками колонизации визуализируются с помощью антител к CD10, BCL-6, CD23 (сеть фолликулярных дендритических клеток). При В-клеточной лимфоме селезенки из клеток маргинальной зоны коэкспрессия CD5 может присутствовать до 20% наблюдений. «Уникальный» диагностический маркер для В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны отсутствует.

При большом количестве крупных клеток без формирования кластеров, с учетом соответствующей морфологической и иммуногистохимической картины, характеризующей лимфому маргинальной зоны, диагностируется «В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с большим количеством бластов» (blast-rich). Трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому устанавливается при наличии крупноочаговых скоплений клеток с морфологией центробластов/иммунобластов.

### **Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)**

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

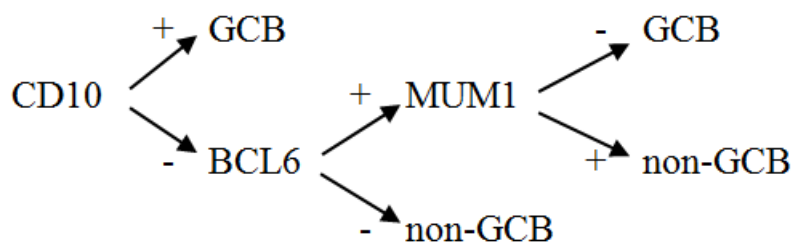
Морфологический субстрат представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многоядерными ядрами, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных количественных соотношениях, что определяет морфологический вариант опухоли: центробластный, иммунобластный (>90% опухолевых клеток с морфологией иммунобластов), анапластический.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD79a, PAX 5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и отсутствием экспрессии CD3. CD30 (мембранная +/- dot-like реакция) может быть экспрессирован частью опухолевых клеток. CD5-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома встречается примерно в 10% наблюдений. В этих случаях необходимо иммуногистохимическое исследование с антителами к cyclin D1 для исключения полиморфноклеточного/бластоидного

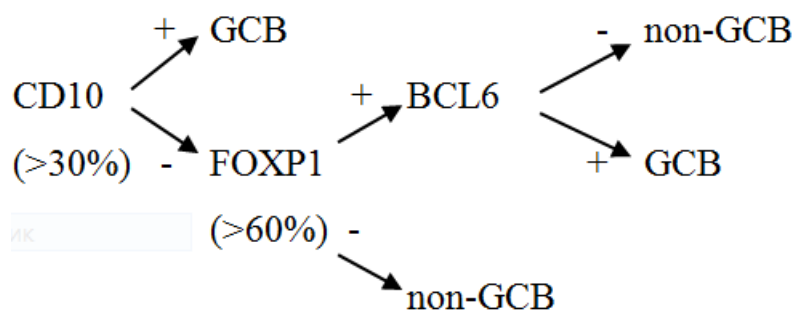
варианта лимфомы из клеток мантии. Вместе с тем, до 20% ДВКЛ могут экспрессировать cyclin D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция).

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

Изучение профиля экспрессии генов (GEP) позволяет идентифицировать молекулярные подтипы ДВКЛ, что имеет важное прогностическое значение: благоприятным признается GCB, неблагоприятным ABC тип. С помощью иммуногистохимического алгоритма с использованием суррогатных маркеров CD10, BCL-6, MUM.1 (алгоритм Hans, 2004) или CD10, BCL-6, FOXP1 (алгоритм Visco-Young, 2012) могут быть выделены иммуногистохимические подгруппы ДВКЛ (GCB и non-GCB типы), коррелирующие с профилем экспрессии генов (GEP).



Диагностический алгоритм Hans (2004)



Диагностический алгоритм Visco-Young, 2012

Для выявления случаев с неблагоприятным прогнозом, требующих интенсификации терапии, при ДВКЛ рекомендуется исследовать наличие/отсутствие коэкспрессии с-МYC (клон Y69/EP121) и BCL-2.

В диагностический алгоритм целесообразно включить определение перестройки гена MYC (ДВКЛ с реаранжировкой MYC встречается до 10% случаев). В ряде исследований при ДВКЛ, наряду с перестройкой гена MYC, одновременно могут обнаруживаться транслокация t(14;18)(q32;q21) и/или перестройка гена BCL6. Эти варианты заболевания обозначаются терминами DH (double-hit) или TH (triple-hit) лимфома и включены в группу В-клеточных лимфом, неклассифицируемых. В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008 г.) впервые выделена группа В-клеточных лимфом, неклассифицируемых, которые по морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической характеристикам занимают промежуточное положение между ДВКЛ и лимфомой Беркитта. Все эти случаи, а также DH или TH лимфомы, наряду с MYC+ ДВКЛ, имеют крайне неблагоприятное течение – медиана выживаемости больных составляет от 2 до 18 месяцев.

Если морфологический субстрат, характерный для диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, содержит очаги некроза, участки ангиоцентрического роста, крупные одно-, двоядерные клетки с крупными ядрышками, напоминающие клетки Ходжкина и Березовского-Рид-Штернберга, необходимо использовать панель маркеров: CD20, CD30, EBER (ISH) для выделения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, EBV-ассоциированной.

### **Лимфома из клеток мантии**

Лимфома из клеток мантии (син.: из мантийных клеток) – это В-клеточная лимфома из мелких клеток с, как правило, агрессивным течением. При гистологическом исследовании необходимо учитывать клеточный состав и характер роста опухоли. При «классическом» цитологическом варианте (>80% случаев) опухолевый субстрат представлен клетками мелких и средних размеров с узкой цитоплазмой и ядрами неправильной формы. По форме ядер и структуре хроматина клетки близки к центроцитам. Крупные клетки отсутствуют. Реже встречается полиморфный/бластоидный вариант, в этом случае клетки имеют различные, в т.ч. крупные, размеры или напоминают лимфобласты.

Различают нодулярный (в т.ч. мантийный), диффузно-нодулярный и диффузный типы роста опухоли. При мантийном росте опухоль замещает мантийную зону фолликулов, центр которых представлен реактивной популяцией клеток.

Иммунофенотип лимфомы из клеток мантии в большинстве случаев характеризуется интенсивной экспрессией В-линейных антигенов (в т.ч. CD20), CD5, CD43, отсутствием CD10 и CD23. В части случаев наблюдается экспрессия CD38. При проточной цитометрии обнаруживается экспрессия FMC7, а CD200 отсутствует (дифференциальный диагноз с ХЛЛ); кроме того, в ряде случаев клетки слабо экспрессируют CD23. Опухоль характеризуется транслокацией t(11;14), которая имеет патогенетическое значение, т.к. обуславливает экспрессию циклина D1 (ядерная реакция). В редких случаях лимфомы из мантийных клеток указанная транслокация отсутствует, тем не менее, опухоли имеют характерный для ЛКМ профиль экспрессии генов. Основным диагностическим маркером, позволяющим циклин D1-

негативные варианты отнести к лимфоме из клеток мантии, является гиперэкспрессия SOX11 в опухолевых клетках (клон MRQ-58, ядерная реакция).

В 85-90% случаев опухоль имеет агрессивное течение с обширным вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов и экстранодальных тканей. В 10-15% случаев течение опухоли индолентное, в таких наблюдениях обычно отсутствует экспрессия SOX11, но обнаруживаются соматические мутации в генах *IgVH*. Часто отмечается спленомегалия и умеренный лейкоцитоз. По клиническому течению индолентный вариант ЛКМ напоминает В-клеточный хронический лимфолейкоз без выраженной лимфаденопатии и вовлечения экстранодальных органов («лейкемическая ненодальная ЛКМ»).

Во всех иммунологически сомнительных случаях (например, отсутствие CD5, наличие CD23 или слабая экспрессия CD20) целесообразно выполнять цитогенетическое исследование для определения t(11;14). Прогноз зависит от цитологического варианта опухоли (хуже при плеоморфном/бластоидном типе) и пролиферативного индекса (по Ki-67, пороговое значение – 30%).

### **Лимфома Беркитта**

Лимфома Беркитта представляет собой В-клеточную лимфому с диффузным ростом мономорфных клеток среднего размера с округлыми ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, выраженными морфологическими признаками апоптоза. Типична картина «звездного неба» (макрофаги с фрагментами апоптотических телец в цитоплазме).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD10+, CD38+, BCL-6+, BCL-2-, CD44-, TdT-, CD3-, EBER (ISH)-/+. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 приближается к 100%. В редких случаях часть опухолевых клеток слабо экспрессирует BCL-2 (цитоплазматическая реакция). Экспрессия MUM.1 (ядерная реакция) часто ассоциирована с EBER+, HIV+.

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

Признаком, свидетельствующим о высокой вероятности реаранжировки гена *c-MYC*, является экспрессия белка c-MYC (клон Y69/EP121) в 100% опухолевых клеток с интенсивным ядерным окрашиванием.

### **Лимфома с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная (ТКЛПн)**

ТКЛПн представляет собой группу неходжкинских лимфом различного гистологического строения, не обладающих специфическими признаками, которые позволили бы отнести эти



опухоли к любой иной из форм Т-клеточных лимфом, перечисленных в классификации ВОЗ. Эпитет «неуточненная» подчеркивает отсутствие специфических гистологических и иммунофенотипических характеристик. Этот диагноз используется тогда, когда все другие формы ТКЛП были исключены. Морфологическое строение ТКЛПн довольно разнообразно. Цитологически описано множество вариантов. Чаще всего преобладают клетки среднего и крупного размера с неправильной формой ядер, хроматин бывает мелкодисперсным или гиперхромным, в крупных клетках прослеживаются ядрышки. В части наблюдений основную массу составляют клетки мелкого размера. Полиморфный инфильтрат включает реактивные элементы (эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки, эпителиоидные гистиоциты). Если в опухолевом инфильтрате присутствуют многочисленные эпителиоидные гистиоциты, образующие кластеры, то такая морфологическая картина соответствует так называемому лимфоэпителиоидному типу ТКЛПн - лимфоме Леннерта. Выделяется и другой морфологический вариант – лимфома Т-зоны, гистологической особенностью которого является межфолликулярный тип роста на фоне сохраненных или даже гиперплазированных лимфоидных фолликулов. В подавляющем большинстве случаев ТКЛПн имеет иммунофенотип CD4+/CD8-, вариант CD4-/CD8+ встречается приблизительно - в 6-12% случаев. Часто отмечается aberrантная утрата одного или нескольких пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7).

### **Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ)**

Неопухолевым аналогом АИТЛ считается субпопуляция Т-лимфоцитов – Т-хелперы фолликулярного центра (Т<sub>ФН</sub>). Они имеют уникальный фенотип, экспрессируя наряду с Т-клеточными антигенами, маркеры, характерные для В-лимфоцитов герминального центра - BCL6 и CD10. Их биологическая роль заключается в выработке хемокинов (CXCR5 и CXCL13), индуцирующих пролиферацию фолликулярных дендритических клеток и миграцию В-лимфоцитов в лимфатический узел за счет усиления их адгезии к эндотелию венул, что облегчает прохождение В-лимфоцитов через сосудистую стенку. Таким образом, АИТЛ является лимфомой с фенотипом Т<sub>ФН</sub>, ассоциированной с В-клеточной пролиферацией.

АИТЛ характеризуется стиранием рисунка строения лимфатического узла, однако могут быть видны небольшие сохранившиеся фолликулы. Опухолевый диффузный инфильтрат имеет полиморфный характер и состоит из Т-лимфоидных клеток мелкого и среднего размера, обычно имеющих светлоокрашенную или оптически пустую цитоплазму с четкими границами клеток. Опухолевые лимфоидные клетки перемешаны с мелкими реактивными Т-лимфоцитами, эозинофильными гранулоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, отмечается пролиферация фолликулярных дендритических клеток (хорошо визуализируется с помощью антитела к CD21, иногда следует дополнительно использовать антитела к CD23 или CD35), встречаются малочисленные иммунобласты. Типичным гистологическим признаком является пролиферация посткапиллярных венул, которые образуют разветвленную сеть. Опухолевые клетки экспрессируют CD3, CD4, CD10, BCL-6, CD279 (PD-1), CXCL13, CD278 (ICOS), т.е. имеют иммунофенотип, характерный для Т<sub>ФН</sub>. Крупные активированные клетки с морфологией центробластов/иммунобластов, входящие в состав реактивного микроокружения опухоли, имеют В-клеточный фенотип и содержат вирус Эпштейна-Барр. В редких случаях эти

клетки могут быть источником трансформации в В-клеточную крупноклеточную лимфому. Как правило, выражена В-клеточная CD20+ популяция в виде разного размера дезорганизованных предсуществующих фолликулов.

### **Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)**

АККЛ представляет собой две различные нозологические формы – АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-, ключевое различие между которыми заключается в наличии или отсутствии экспрессии ALK протеина. Экспрессия ALK происходит чаще всего (более 75% ALK+ АККЛ) в составе химерного белка ALK-NPM - продукта химерного гена, который образуется в результате транслокации между хромосомами 2 и 5. Лocus p23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы (ALK), а locus q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина (NPM), кодирующий кислый фосфопротеин, который локализуется в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Белок ALK в норме выявляется только в нервной ткани, и обнаружение его при лимфоме свидетельствует об aberrантной экспрессии гена, в большинстве случаев обусловленной транслокацией t(2;5).

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

Важнейшим критерием диагностики АККЛ (ALK+ или ALK-) является яркая – практически мономорфная – экспрессия CD30. В опухолевых клетках выявляется один или более Т-клеточных антигенов – CD2, CD3, CD5, CD7, CD8, CD4, CD43, хотя возможна утрата части или даже всех из них. Это приводит к тому, что до 30-50% опухолей, по данным иммуногистохимического исследования, имеет «нулевой» фенотип. В клетках опухоли обнаруживается экспрессия цитотоксических молекул - TIA-1, гранзима В и перфорина.

### **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип**

НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип – опухоль, аналогом которой считают активированные НК-клетки или цитотоксические Т-лимфоциты. Название «назальный тип» обусловлено частой первичной локализацией опухоли в срединных структурах лицевого черепа (устаревшее название: «летальная срединная гранулема»). Опухоль также 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 экспрессией CD2, CD3 (цитоплазматическая), CD56+/-, TIA-1; отсутствует экспрессия CD4, CD5, CD8, CD16, CD57. Для этой опухоли типична ассоциация с вирусом

Эпштейна-Барр, выявление которого методом гибридизации in situ (CISH EBER) необходимо для диагностики этой лимфомы.

### **Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)**

EATL определяется как опухоль из интраэпителиальных Т-лимфоцитов с преимущественным поражением тонкой кишки, агрессивным течением и плохим прогнозом. При макроскопическом исследовании обычно обнаруживаются множественные участки утолщения слизистой оболочки (позже – других слоев стенки кишки) с изъязвлением. В классификации ВОЗ 2008 г. были выделены два типа EATL. Первый (“классическая” EATL) представляет собой полиморфный пролиферат с большим количеством крупных клеток с округлыми или неправильной формы ядрами, хроматином везикулярного типа и четкими ядрышками. Цитоплазма опухолевых клеток довольно широкая. Характерны наличие полей некроза и значительная примесь клеток реактивного инфильтрата (гистиоцитов, эозинофильных лейкоцитов и т.п.). EATL типа II, напротив, представляет собой мономорфный пролиферат из клеток мелких и средних размеров, с округлыми ядрами, содержащими конденсированный хроматин, без ядрышек. Цитоплазма узкая, светлая.

В новой редакции классификации ВОЗ 2016 г. термин «Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией» сохранен только за «классическим» вариантом EATL, а EATL II типа выделена в качестве самостоятельной нозологической формы и обозначена как «мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (MEITL)».

Обе опухоли развиваются из интраэпителиальных Т- (Т/NK-) лимфоцитов кишки (CD103+), но имеют существенные различия. Так, EATL встречается значительно чаще, преобладает в Европе, клинически и патогенетически ассоциирована с целиакией; MEITL преобладает в Азии, не связана с целиакией, как правило, не сопровождается картиной энтеропатии. Иммунофенотип обеих опухолей соответствует активированным цитотоксическим клеткам с утратой CD5, однако коэкспрессия CD8 и CD56 наблюдается в более 85% MEITL и не характерна для EATL. При EATL на опухолевых клетках часто наблюдают гетерогенную экспрессию CD30. Спектр генетических aberrаций при EATL и MEITL сопоставим, однако частота отдельных мутаций различается.

Дифференциальная диагностика Т-клеточных (гастро-)интестинальных лимфом исключительно сложна. Необходим комплексный подход, включающий оценку особенностей структуры клеток, гистоархитектоники, определение иммунофенотипа и молекулярно-генетические данные. Определяющее значение имеет клиническая картина (темпы прогрессии заболевания, ответ на терапию): в частности, мономорфная пролиферация клеток с фенотипом Т- или Т/NK-клеток, ограниченная собственной пластинкой слизистой оболочки, может быть субстратом индолентных Т- и NK-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, не требующих интенсивного лечения.

### **Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.**

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз – это опухоль с фенотипом зрелых посттимических Т-лимфоцитов, с агрессивным течением и плохим прогнозом.

Субстратом опухоли являются клетки мелких и средних размеров с неширокой негранулированной базофильной цитоплазмой и ядрами различной, в т. ч. неправильной, формы, содержащими ядрышко. Опухолевые клетки обнаруживаются в костном мозге и периферической крови, характерен высокий лейкоцитоз ( $>100 \times 10^9/\text{л}$ , более 90% составляют пролимфоциты). Наблюдаются гепатоспленомегалия, умеренная лимфаденопатия, иногда поражение кожи. Иммунофенотипирование проводится с помощью проточной цитометрии и иммуногистохимического исследования. Опухолевые клетки экспрессируют CD3 (иногда отсутствует), CD2, CD5, CD7, TCL-1, экспрессии TdT и CD1a нет. Клетки чаще CD4-позитивны, однако возможна экспрессия CD8 и коэкспрессия CD4 и CD8. Обязательным является молекулярно-генетическое исследование с целью оценки статуса генов *TCR* и выявления Т-клеточной клональности.

### **Лимфоцитарная лимфома**

**Гистологический диагноз** лимфоцитарной лимфомы устанавливается при наличии диффузного лимфоидного пролиферата из мономорфных клеток небольшого размера с округлыми ядрами, комковатым хроматином, в зависимости от условий фиксации – без/с неотчетливыми ядрышками, с тонкостенными сосудами капиллярного/венулярного типа; обычно разрозненно расположены крупные клетки с морфологией параиммунобластов, иногда присутствуют псевдофолликулы (пролиферативные центры).

При иммуногистохимическом исследовании лимфоидный пролиферат характеризуется экспрессией CD20 (гетерогенная по интенсивности, преимущественно слабая мембранная реакция), CD79a, IgM, ядерной экспрессией PAX 5, LEF1 (ядерная реакция), коэкспрессией CD5 (мембранная реакция) и CD23 (мембранная реакция), CD43 при отсутствии экспрессии CD10, BCL-6, Cyclin D1. Экспрессия LEF1 (ядерная экспрессия) более интенсивно выражена в клетках пролиферативных центров, в клетках с морфологией пролимфоцитов. Для клеток пролиферативных центров характерна более интенсивная экспрессия CD20, IgM, LEF1, иногда часть клеток псевдофолликулов (пролиферативных центров) экспрессирует cyclin D1 – слабая ядерная реакция, без t(11;14). Индекс пролиферативной активности Ki-67 – невысокий, обычно составляет 5-15% позитивных клеток в зонах диффузного мелкоклеточного инфильтрата. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале может отсутствовать экспрессия CD5 (до 20-25% случаев). Экспрессией BCL-2 характеризуются все варианты мелкоклеточных В-клеточных лимфом, коэкспрессия IgM и IgD характерна для лимфоцитарной лимфомы и лимфомы из клеток мантии.

Экспрессия LEF1 характерна для лимфоцитарной лимфомы с трансформацией в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера) и позволяет провести дифференциальную диагностику с CD5+ диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

### **Лимфоплазмочитарная лимфома/ макроглобулинемия Вальденстрема (МВ)**

Лимфоплазмочитарная лимфома – это В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмочитарной дифференцировкой, плазматическими клетками, нередко с вовлечением костного мозга. Морфологически лимфоплазмочитарная лимфома и МВ имеют идентичный опухолевый субстрат. Макроглобулинемия Вальденстрема характеризуется лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга, лимфоидной ткани с моноклональной секрецией IgM. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, отсутствие выраженной лимфаденопатии при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-парапротеина. При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие признаки:

1. моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);
2. инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, лимфоплазмочитоидными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Иммунофенотип опухолевых клеток при лимфоплазмочитарной лимфоме/МВ идентичен иммунофенотипу клеток В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны: CD19+, CD20+, CD22+, sIgM+/IgA/IgG. При лимфоплазмочитарной лимфоме в ЛУ чаще, чем при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, можно иммуногистохимически выявить рестрикцию легких цепей, экспрессию IgM, IgA (цитоплазматическая, мембранная реакция), редко - IgG. В 10-20% случаев может быть экспрессия CD5, CD10, CD23, что не исключает диагноза лимфоплазмочитарной лимфомы/МВ. Для проведения дифференциальной диагностики с В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны с секрецией М-парапротеина, имеющей сходный иммунофенотип, дополнительно рекомендуется молекулярное исследование для выявления mutMYD88. Отсутствие мутации исключает диагноз лимфоплазмочитарной лимфомы/МВ.

### **Стадирование, формулирование диагноза**

#### **Распространенность процесса**

Определение стадии у больных лимфомами (за исключением указанных особо) осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold (табл. 2).

#### **Формулирование диагноза**

При формулировании диагноза необходимо указать:

- название болезни в соответствии с морфологической классификацией ВОЗ 2016 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 2

## Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

|                 |  |
|-----------------|--|
| Стадия I        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) 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 лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы</li> </ul>    |
| Стадия III      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение лимфатических узлов 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 лимфатических узлов 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 лимфатических узлов</li> <li>• Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов</li> <li>• Поражение печени и/или костного мозга</li> </ul> |
| Для всех стадий |  |
| A               | • Отсутствие признаков В-стадии  |
| В <sup>6</sup>  | Один или более из следующих симптомов:   |

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

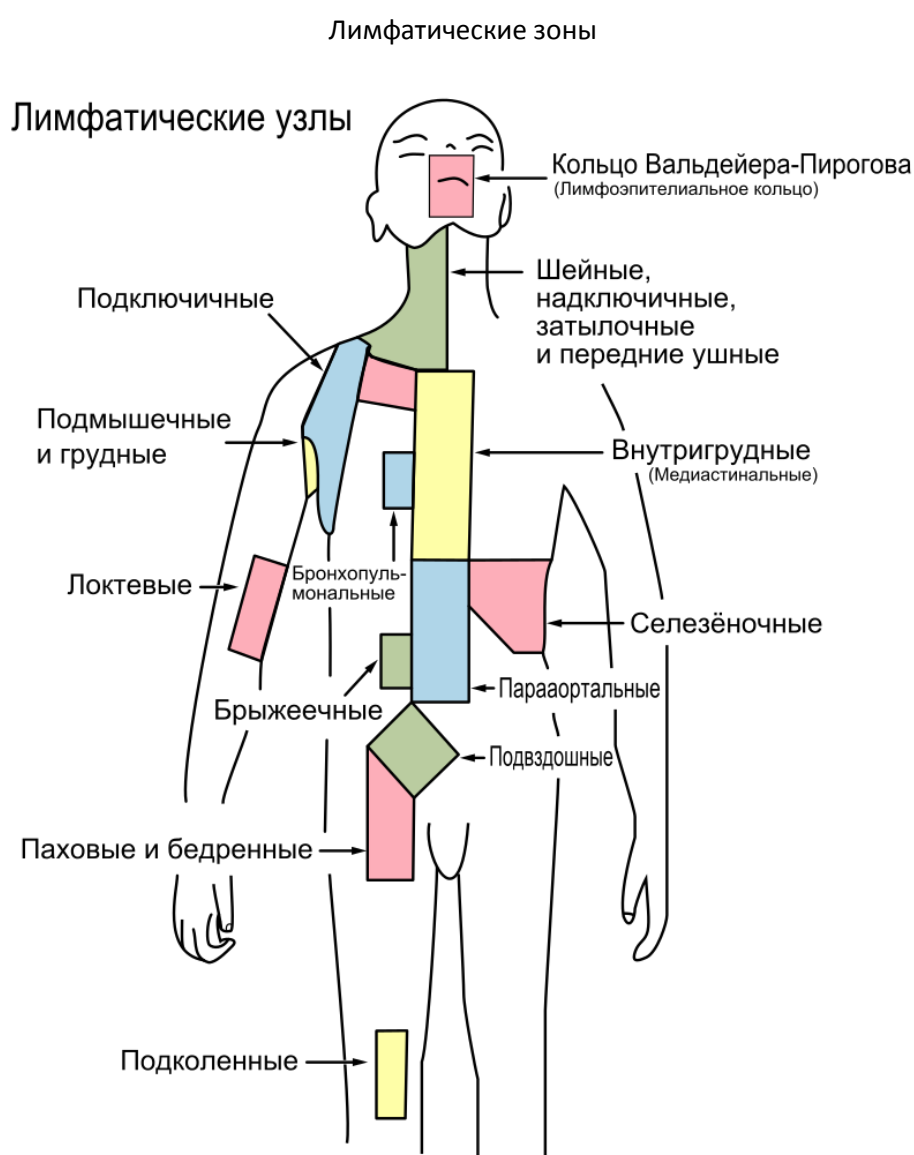
<sup>4</sup> При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II<sub>4</sub>).

<sup>5</sup> Рекомендуется различать стадию III<sub>1</sub>, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III<sub>2</sub>, с поражением забрюшинных лимфузлов.

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

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления</li> <li>• Ночные профузные поты</li> <li>• Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев</li> </ul> |
| E | • Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях)  |
| S | • Поражение селезенки (при I-III стадиях)   |
| X | • Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс <sup>7</sup> более 1/3   |

Рисунок 1



<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 т. ч. семейного)
  - Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта
  - Определение наличия В-симптомов
  - Определение статуса по ECOG:
    - 0. полностью активен, способен переносить нагрузки в том же объеме, что и до начала заболевания;
    - 1. ограничен в выполнении интенсивных физических нагрузок, но свободно передвигается и может выполнять легкую или сидячую работу – легкую работу по дому, работу в офисе;
    - 2. свободно передвигается и в состоянии себя обслуживать, но не может выполнять какую-либо работу. Проводит в постели меньше половины светлого времени суток;
    - 3. возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток;
    - 4. не в состоянии себя обслуживать. Прикован к постели или креслу.
- Лабораторные методы исследования
  - Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов
  - Общий анализ мочи
  - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)
  - Коагулограмма
  - Электрофорез белков сыворотки крови
  - Определение группы крови, резус-фактора
  - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ
  - У женщин детородного возраста – тест на беременность
- Методы лучевой диагностики
  - Рентгенография органов грудной клетки (при невозможности выполнения КТ – в двух проекциях)
  - КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием
  - УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения
- Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга
- ЭКГ и Эхо-КГ
- Эндоскопическое исследование желудка



При наличии показаний также могут выполняться:

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

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

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

## Определение эффективности лечения

Оценку эффективности лечения следует проводить в середине (после 2-3 цикла химиотерапии) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т. д.)<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 лимфатических узлов:
  - a.  $\leq 1,5$  см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см
  - b.  $\leq 1,0$  см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1 см

---

<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.

3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

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

#### Неуверенная полная ремиссия (ПРН):

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

#### Частичная ремиссия (ЧР):

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

#### Стабилизация (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 лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или

после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

## Лимфома Ходжкина

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

### Диагностика

#### План обследования

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

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является факультативным методом диагностики, высокоинформативным, но не обязательным, так как возможность выполнения ПЭТ-исследования имеется не во всех регионах России. ПЭТ (ПЭТ-КТ), выполненная до начала лечения, позволяет точно определить локализацию очагов поражения, что имеет существенное значение для качественного планирования последующей лучевой терапии и минимизации облучения здоровых тканей. 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, а при сниженной фракции выброса – дополнительно 1-3 раза в процессе лечения и после его окончания.

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

#### 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. В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ).

Таблица 3

Прогностические группы для выбора терапии при лимфоме Ходжкина

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

Международный прогностический индекс

|  |
|--|
| Международный<br>прогностический индекс<br>(каждый фактор = 1) |
| Альбумин < 40 г/л<br>Гемоглобин < 10,5 г/дл                    |

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

## **Лечение**

### **Лечение классической лимфомы Ходжкина, I линия терапии**

#### **Ранние стадии, благоприятный прогноз**

Стандартом лечения для ранних стадий с благоприятным прогнозом являются 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [1, А]<sup>9</sup>.

Для всех больных этой группы настоятельно рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ. У пациентов, которые после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет следующим критериям: не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ, можно ограничиться проведением 2-х циклов ABVD.

Для остальных больных предпочтение следует отдавать 4-м циклам ABVD.

При ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ рекомендована лучевая терапия на исходно пораженные лимфатические узлы СОД 30 Гр.

У ПЭТ-позитивных пациентов целесообразно выполнение биопсии ПЭТ+ лимфатического узла, при отсутствии в нём опухолевых клеток – проведение ЛТ на исходно пораженные лимфатические узлы СОД 30 Гр.

Вопрос о возможности уменьшения СОД до 20 Гр у больных ранними стадиями ЛХ после полного метаболического ответа на ХТ обсуждается, т.к. медиана наблюдения во всех опубликованных по этой теме исследований менее 5 лет.

Вопрос возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как результаты многоцентрового исследования EORTC/LYSA/FIL-H10UF не смогли выделить группу больных, у которых отказ от лучевой терапии не снижает эффективности лечения.

### **Ранние стадии, неблагоприятный прогноз**

Так же как для больных с благоприятным прогнозом, для всех больных этой группы настоятельно рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ. У тех, кто после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет критериям для больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, можно ограничиться проведением 4-х циклов ABVD.

Для остальных больных предпочтение следует отдавать 6 циклам ABVD.

Консолидирующая лучевая терапия на зоны исходного поражения СОД не более 30 Гр остается обязательной опцией даже для больных с негативными результатами ПЭТ после химиотерапии, так как результаты многоцентровых исследований EORTC/LYSA/FIL–H10U и RAPID не смогли выделить группу больных, у которых отказ от лучевой терапии не снижает эффективности лечения.

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

### **Распространенные стадии**

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

В России эта группа больных является самой многочисленной и составляет почти половину заболевших ЛХ. С другой стороны, в России до настоящего времени сохраняется большой дефицит трансплантационных коек, что не позволяет проводить адекватную терапию при рецидивах заболевания. Поэтому главной задачей при лечении этой группы больных

---

<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.

является достижение максимального числа полных и стойких ремиссий уже на первой линии терапии. Однако, учитывая существование альтернативных подходов к лечению этой группы больных в мировой практике, выбор программы лечения целесообразно обсуждать с пациентом.

Больным в возрасте до 60 лет без симптомов интоксикации и с МПИ 0-2 может быть рекомендовано лечение 6 циклами ABVD при достижении полной ремиссии после 4-х циклов или 8 циклами ABVD при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов ABVD - проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) с последующим проведением ЛТ в СОД 30-36 Гр на остаточные опухолевые массы размером более 2,5 см, определяемые по данным КТ или ПЭТ-КТ, вместо двух дополнительных циклов ABVD.

Для больных моложе 50 лет с наличием симптомов интоксикации, а также с МПИ 3-7, предпочтение следует отдавать интенсифицированным программам лечения: 8 циклов BEACOPP-14, 6 циклов BEACOPP-эскалированный или 6 циклов EACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см СОД 30-36 Гр. В этой группе больных интенсифицированная терапия с последующей ЛТ приводит к улучшению выживаемости, свободной от неудач лечения, а также общей выживаемости.

Однако схемы BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 характеризуются большей токсичностью и требуют обязательного планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) [II, A]. С целью уменьшения проявлений tumor-лизис синдрома у больных этой группы с выраженными симптомами интоксикации и общим статусом 2 и более по шкале ECOG лечение следует начинать с префазы – 1 введения винкоалкалоидов (винкристин или винбластин) в монорежиме или в сочетании со стероидными гормонами в течение 1-3 дней (при отсутствии противопоказаний), интервал до начала плановой терапии 10-14 дней.

В группе соматически сохранных больных в возрасте 50-60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с МПИ 3-7 возможно проведение 8 циклов BEACOPP-14 или 6 циклов EACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см СОД 30-36 Гр [II, A].

Проведение лучевой терапии необязательно при отрицательных результатах ПЭТ только после интенсивных программ химиотерапии BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 у больных с остаточной опухолью менее 4 см.

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



Особенности лечения больных старше 60 лет освещены в разделе «Лимфома Ходжкина и пожилой возраст».

Стандартом лечения ЛХ у детей и подростков до 18 лет является протокол Euro-Net-C1, который включает в себя хорошо известные курсы OEPA-COPDac. Особенностью данного протокола является то, что ранний ответ на терапию (ПЭТ после 2 блоков OEPA) определяет необходимость проведения облучения в конце лечения. При полном метаболическом ответе облучение не проводится.

Целью исследований, проводимых в настоящее время, является снижение токсичности проводимой терапии без потери эффективности. В частности, изучается возможность использования данных промежуточной ПЭТ (выполненной накануне 3 цикла химиотерапии - ПЭТ-2) для коррекции терапии в зависимости от результатов исследования, однако стратификация взрослых больных по данным ПЭТ пока не может быть отнесена к стандартным подходам.

#### **Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков**

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

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

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

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

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

следующем цикле производится редукция доз по той же схеме, как и при длительной нейтропении.

### Лучевая терапия экстранодальных зон поражения ЛХ

Проведение консолидирующей ЛТ после проведенной ПХТ у пациентов с экстранодальным поражением (стадия E) зависит от локализации поражения:

- *Легкие:* при поражении по типу прорастания при массивном средостении легкие не должны включаться в поле облучения при достижении ПР. Необходимо включение только участков легкого с остаточным поражением по данным КТ или ПЭТ (+). При исходно множественных очагах в обоих легких и ПР ЛТ не проводится. При наличии исходных 1-2 крупных очагов при неполной регрессии и ПЭТ(-) проводится локально 20-30 Гр, при ПЭТ (+) – 36 Гр с минимальным объемом облучения (по размерам очагов после ХТ);
- *Кости:* ЛТ после ХТ проводится на остаточные ПЭТ (+) очаги; при исходном поражении позвонка с мягкотканым компонентом и неврологической симптоматикой ЛТ проводится независимо от результатов ПЭТ;
- *Селезенка:* ЛТ проводится при исходном поражении селезенки до 30-36 Гр.

### Поддерживающая терапия

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

### Лечение рецидивов и резистентных форм

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

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

Больным из группы низкого риска (ранние стадии без неблагоприятных прогностических признаков), получившим только 2 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующим

облучением зон исходного поражения, в качестве терапии «спасения» может быть успешно проведено лечение по схеме BEACOPP-эскалированный [IV, B].

С молодыми больными в случае рецидива после аутологичной трансплантации стволовых клеток и при сохранной химиочувствительности опухоли следует обсуждать возможность проведения режимов сниженной токсичности с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток крови. Однако этот метод лечения стандартом не является и должен проводиться в рамках исследовательских протоколов.

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

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

У больных классической ЛХ при неудаче ВДХТ с аутоТГСК, или получивших не менее 2-х режимов химиотерапии без эффекта, возможно использование брентуксимаба ведотина в монорежиме, преимущественно для подготовки к ВДХТ с аутоТГСК (если она не была выполнена), или к аллогенной трансплантации [II, A]. При использовании брентуксимаба в качестве подготовки к трансплантации длительность лечения ограничивается выявлением чувствительности опухоли к препарату – обычно 4-8 курсов. Для больных не кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК и аллогенной трансплантации длительность терапии брентуксимабом составляет 8-16 курсов в случае ответа на лечение. Результаты слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что для больных классической ЛХ с высоким риском рецидива после ВДХТ (первичная рефрактерность или рецидив ранее 12 месяцев после терапии первой линии) брентуксимаб ведотин может использоваться в монорежиме в качестве консолидирующей терапии после ВДХТ с аутоТГСК [II, A].

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

### **Лечение нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием.**

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) не является вариантом классической лимфомы Ходжкина. Это самостоятельная редкая (заболеваемость 1,5 на 1 000 000) лимфома с иным, чем у классической ЛХ, иммунофенотипом (см. раздел

«диагностика ЛХ»), иной клинической картиной и индолентным течением. В отличие от классической ЛХ, при распространенных стадиях и поражении лимфоидных органов ниже диафрагмы заболевание имеет тенденцию к трансформации в богатую Т-клетками ДВККЛ.

В связи с интенсивной экспрессией опухолевыми клетками CD20 рецепторов, а также благодаря результатам ряда клинических исследований, которые показали эффективность ритуксимаба при лечении НЛХЛП, существует выраженная тенденция добавлять ритуксимаб к стандартной терапии первой линии [III, В].

Стандартом лечения больных I-IIA стадий (без массивного опухолевого поражения) является лучевая терапия СОД 30-36 Гр.

При наличии массивного опухолевого поражения, а также при III-IV стадиях заболевания целесообразно применять химиолучевое лечение ± ритуксимаб. Существовавшая до последнего времени практика лечения НЛХЛП по тем же принципам, что и при лечении классической лимфомы Ходжкина (преимущественно по схеме ABVD), в последнее время подвергается сомнению. Лечение рекомендуется проводить по схемам R-CHOP, R-CVP, что снижает риск трансформации в богатую Т-клетками ДВККЛ. Лучевая терапия должна проводиться в СОД 30-36 Гр.

Лучевая терапия больным лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием проводится на зоны исходно поражённых лимфатических узлов, определяемых по данным ПЭТ, с отступами 2-5см. При невозможности выполнения ПЭТ до начала лечения объём лучевой терапии определяется по данным исходных УЗИ, КТ.

В связи с высоким риском трансформации в ДВККЛ биопсия лимфатического узла при выявлении рецидива, особенно у больных с поражением лимфоидных органов ниже диафрагмы, является обязательной.

Интенсивная экспрессия опухолевыми клетками CD20 рецепторов позволяет лечить локальные рецидивы монотерапией ритуксимабом у больных НЛХЛП без признаков трансформации [III, В].

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

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

## **Наблюдение**

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

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

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

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

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

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

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

ПЭТ-исследование, проведенное после окончания терапии, позволяет обнаружить персистенцию опухолевой ткани, особенно, если ПЭТ выполнялось и до начала лечения. В

клинических исследованиях ПЭТ, выполненная после 2-3 циклов полихимиотерапии, позволила выделить группу больных с плохим прогнозом. Однако стратификация пациентов на основании данных ПЭТ может применяться только в рамках протоколов клинических исследований и не может считаться стандартным подходом.

### **Лимфома Ходжкина и пожилой возраст**

Среди впервые выявляемых случаев лимфомы Ходжкина доля лиц старше 60 лет, по данным различных популяционных исследований, составляет от 15 до 35%. В последние 20 лет результаты лечения больных лимфомой Ходжкина значительно улучшились во всех возрастных группах, кроме лиц  $\geq 60$  лет. Это связано с тем, что негативное влияние на длительность общей выживаемости имеет не только пожилой возраст как независимый фактор, но и целый комплекс других факторов риска. В этой возрастной группе преобладают больные с распространенными стадиями заболевания, В-симптомами, выраженной коморбидной отягощенностью, плохим исходным состоянием по шкале ECOG и Эпштейн-Барр – позитивным статусом.

Относительная редкость участия лиц старше 60 лет в клинических исследованиях (менее 10%) создает сложности в доказательстве эффективности тех или иных программ лечения и, соответственно, в выборе терапии первой линии для этих больных. Плохая переносимость относительной дозо-интенсивности лечения (relative dose intensity, RDI), приближенной к адекватной расчетной величине, приводит к снижению относительной дозо-интенсивности до  $\leq 65\%$  от запланированной и к существенному укорочению как общей выживаемости, так и выживаемости до прогрессирования.

Выбор программы лечения для больных старше 60 лет всегда представляет большие трудности и остается индивидуальным в значительно большей степени, чем у более молодых больных. Следует помнить, что контроль над ЛХ для этих больных имеет первостепенное значение, так как любые программы второй линии для них связаны с высоким риском или невозможны в силу возраста или высокой коморбидности. С другой стороны, учитывая прогнозируемую популяционную выживаемость людей старше 60 лет, выбор терапии должен проводиться с учетом переносимости и сохранения качества жизни.

Приемлемая по гематологической токсичности и эффективности программа ABVD – «золотой стандарт» – представляет высокий риск развития легочной токсичности, вызванной блеомицином, частота которой в группе  $\geq 60$  лет составляет 24%, а связанная с ней смертность – 18%. Применение интенсивных программ в этой возрастной группе сопряжено с высоким риском смертности, ассоциированной с терапией: при использовании программы BEACOPP в базовых дозах смертность, связанная с терапией, достигает 21%, но исключение этопозида – программа BACOPP – снижает данный показатель до 12%, что все же является неприемлемым риском для больных лимфомой Ходжкина. В двух проспективных исследованиях, показавших эффективность режима VEPEMB, смертность от токсичности терапии составляла 3% и 7%.

Тем не менее, при наличии распространенных стадий заболевания (IIB + факторы риска, III-IV стадии) и отсутствии абсолютных противопоказаний, предпочтительно проведение комбинированной химиолучевой терапии. Соматически сохраненные пациенты в возрастной группе  $\geq 65$  лет могут рассматриваться как кандидаты для назначения более интенсивных программ химиотерапии. Напротив, более молодые, но имеющие коморбидные ограничения – нуждаются в снижении потенциального риска токсических осложнений. Пациентам  $\geq 65$  лет при наличии легочной патологии нецелесообразно проводить более двух циклов с блеомицином или же необходимо вообще рассмотреть проведение программы без блеомицина.

Имеющаяся сердечная патология и/или риск развития кардиальных осложнений требуют проведение программ без антрациклиновых агентов, например, ChIVPP (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон). Также следует минимизировать объем лучевой терапии на область средостения.

С целью снижения риска кардиотоксических осложнений применения доксорубицина возможна замена последнего на менее кардиотоксичные – митоксантрон или идарубицин (из расчета: доксорубицин  $50 \text{ мг/м}^2$  – митоксантрон или идарубицин  $12 \text{ мг/м}^2$ , доксорубицин  $25 \text{ мг/м}^2$  – митоксантрон или идарубицин  $5 \text{ мг/м}^2$ ).

Кроме того, с целью минимизации риска миелотоксических осложнений или при коморбидной отягченности возможно применение программ CHOP-21 и CVP. В крайних случаях пациентам, имеющим серьезные противопоказания к назначению полихимиотерапии, можно назначать метрономную терапию типа REPC или монокимиотерапию агентами, активными против ЛХ. Кратность назначения и курс в данном случае будут зависеть от эффективности и токсических осложнений. Применяются винбластин по  $10 \text{ мг в/в}$  1 раз в 10 дней, монотерапия этопозидом по  $50 \text{ мг/м}^2$  или эндоксаном по  $50 - 150 \text{ мг}$  перорально, курсами по 7 – 14 дней под контролем показателей общего анализа крови.

Лучевая терапия в дозе 26-30 Гр назначается на остаточные очаги опухоли с консолидирующей целью и может иметь самостоятельное значение при I-II стадиях без дополнительных факторов риска. Однако применять лучевую терапию на лимфатические коллекторы брюшной полости и паховые области следует с учетом коморбидности.

### **Лучевая терапия в лечении больных лимфомой Ходжкина**

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

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. Выбор объема лучевой терапии определяется с учётом данных ПЭТ-КТ.

При поражении лимфатических узлов средостения целесообразно рекомендовать проведение 3D конформной ЛТ с задержкой дыхания на вдохе («респираторный гейтинг») для снижения лёгочной и кардиальной токсичности.

При наличии остаточных крупных или ПЭТ+ лимфатических узлов целесообразно подведение ЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходно больших конгломератов + «буст» 6 Гр (в зависимости от результатов ПЭТ-КТ).

### Объёмы лучевой терапии

Объёмом при проведении ЛТ с целью консолидации являются зоны исходного поражения. В качестве макроскопического объема поражения (GTV – gross tumor volume) принимается прехимиотерапевтический объём поражения, который наиболее достоверно определяется при наличии исходного ПЭТ-КТ. При планировании необходимо проводить слияние изображений ПЭТ-КТ или МРТ и КТ при симуляции. На выбор клинического объема мишени (CTV – clinical target volume) влияет качество полученных изображений, потенциальное субклиническое распространение, ограничение со стороны смежных органов. Если поражённые узлы находятся на расстоянии <5 см друг от друга, их можно объединить в один объём CTV; если >5 см, то лечение проводится отдельными объёмами. При расположении опухоли в средостении или верхних отделах брюшной полости необходимы дополнительные отступы 1,5-2 см на движение опухоли.

GTV для «буста» на остаточные/ПЭТ+ очаги определяется с помощью ПЭТ/КТ, МРТ.

В исследовании Christian Fiandra с соавторами были сравнены дозиметрические характеристики у больных ранними стадиями ЛХ при различных техниках проведения ЛТ после 3-4 курсов ABVD (2008-2009 гг.). При анализе индексов конформности и гетерогенности авторами сделан вывод о том, что использование современных технологий проведения ЛТ позволяет избежать появления лучевых повреждений нормальных тканей.

### Библиография

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; том 20, №3, приложение 1.
2. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 679-723.



3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-1636.
4. Демина Е.А., Тумян Г.С., Унукова Е.Н., и соавт. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения. *Онкогематология*. 2007;2:24-30
5. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. *JCO*. 2007;3495-3502
6. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652.
7. Ткачев С.И., Демина Е.А., Трофимова О.П., Сахаровская В.Г. Современное лечение больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина. *Вопросы онкологии*. 2007;53(1):114-117
8. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *JCO*. 2008:5980-5987
9. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of Patients Experiencing Progression or Relapse After Primary Treatment With Two Cycles of Chemotherapy and Radiotherapy for Early-Stage Favorable Hodgkin's Lymphoma. *JCO* 2007;25:2000-2005
10. Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage Radiotherapy in Patients With Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: A Retrospective Analysis From the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *JCO* 2005;23:1522-1529
11. Sureda A, Robinson S, Canals S et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *JCO*. 2008;26:455-462.
12. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. *JCO* 2007;25:3746-3752
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid VE et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO*. 2007;25:579-586
14. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD Compared With BEACOPP Compared With CEC for the Initial Treatment of Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results From the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *JCO* 2009;27:805-811
15. Behringer K, Thielen I, Mueller H et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1818-25.
16. Пылова И.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А., и соавт. Эффективность защиты яичников при проведении химиотерапии у женщин с лимфомой Ходжкина. *Акушерство и гинекология*. 2011;7(1):40-45

17. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-1799
18. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica*. 2006;91(4):546-9.
19. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A et al. 14-Day Variant of the Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, and Prednisone Regimen in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Results of a Pilot Study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group JCO 2003;21(9):1734-1739
20. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357(19):1916-27
21. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A et al. Dose-Intensified Combined Modality Treatment with 2 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 2 Cycles of ABVD and Involved Field Radiotherapy (IF-RT) Is Superior to 4 Cycles of ABVD and IFRT in Patients with Early Unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): An Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*.2008;112:367
22. Ekstrand B, Lucas L, Horwitz S et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003;101:4285-4289
23. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111:109-111
24. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;112:3989-3994
25. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52-59
26. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-71
27. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005;365(9475):1934-41
28. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92:35-41
29. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1818-25
30. Eichenauer DA, Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) in relapsed Hodgkin lymphoma? *Leukemia & Lymphoma* 2009;50(11):1733-1734
31. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366:399-408

32. Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:434-439
33. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Annals of Oncology* 2010;21:2061-2068
34. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Frontline Therapy of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Rituximab: The Stanford University Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:2686
35. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29:4096-4104.
36. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica*. 2012;97:931-936.
37. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2010;95:1496-1502
38. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma *Hematology*. 2011:317-322
39. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189
40. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens A. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. *Hemat Oncol* 2013;31(suppl. 1):69-75
41. Engert A, Horning S. Hodgkin Lymphoma. A comprehensive update on diagnostics and clinics. 2011:381
42. Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicine, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118:6292-6298.
43. Klimm B, Diehl V, Pfistner B, Engert A. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Eur J Haematol Suppl*. 2005;66:125-134
44. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, et al. Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol*. 2012;7:186

## Фолликулярная лимфома

### Заболеваемость

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

### Обследование, стадирование

После установления диагноза пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями. В случаях с неравномерным увеличением различных групп пораженных лимфоузлов, высоким уровнем ЛДГ или при наличии В-симптомов возможно рекомендовать применение ПЭТ для выявления зон с вероятной трансформацией. Это также позволяет выявить костную локализацию. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного очага.

Стадирование ФЛ проводится согласно рекомендациям Ann Arbor. Индивидуальный риск долгосрочной выживаемости больных определяется при помощи одного из двух вариантов Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2) (таблица 4).

Таблица 4

FLIPI и FLIPI-2

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

\* учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения

\*\* зоны определяются согласно шаблону FLIPI

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

## Лечение

### 1. Показания к началу терапии

Установление диагноза ФЛ **не всегда является** прямым показанием к началу противоопухолевой терапии. В четырех рандомизированных исследованиях бессимптомные больные, получавшие лечение сразу после установления диагноза, не имели преимуществ в общей выживаемости по сравнению с больными, которые не получали противоопухолевой терапии до появления показаний к ее началу. Лечащий врач должен принимать во внимание ряд характеристик больного и опухоли, такие как возраст, общее состояние, сопутствующие заболевания, статус по FLIPI, распространенность и характер роста опухоли, а также пожелания пациента. В мире широко используют критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует начала терапии [1, A]:

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

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

## 2. Первая линия терапии

### Индукция

У полноценно обследованных больных I-IIA стадией заболевания (подтвержденной КТ, билатеральной трепанобиопсией костного мозга и при возможности ПЭТ) лечение может быть ограничено лучевой терапией на зоны поражения [II, V]. Используется стандартное фракционирование, суммарная очаговая доза (СОД) составляет 24-30 Гр на зоны поражения.

В ряде случаев с целью избежать осложнений лучевой терапии больным с ранними стадиями ФЛ может назначаться монотерапия ритуксимабом: 4 еженедельных введения в качестве индукции, а затем 4 введения каждые 2 месяца (короткий курс) или поддерживающая терапия каждые 8 недель в течение 2-х лет (продолжительный курс). Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, далее возможно применение ритуксимаба в той же лекарственной форме и дозировке, либо в форме для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг.

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

Пациентам с ранними стадиями с массивным объемом опухоли или с наличием факторов риска, а также всем пациентам с распространенными стадиями ФЛ при наличии показаний к началу лечения показана системная противоопухолевая терапия. В нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных. Последние годы стандартом лечения первой линии большинства больных ФЛ является иммунотерапия [I, A]. Из цитостатических агентов предпочтение отдается алкилирующим препаратам. Несколько различных исследований сравнивали эффективность трех основных режимов лечения – R-CHOP, R-CVP, R-FCM. Оказалось, что по непосредственной эффективности R-CHOP и R-FCM превосходят R-CVP, но режим R-FCM более токсичен. Отдаленные же результаты оказались лучше при использовании программы R-CHOP из-за осложнений, которые наблюдались после лечения флударабинсодержащими режимами. Несмотря на свою высокую эффективность, режимы с включением пуриновых аналогов (R-FND, R-FCM) отличаются токсичностью, повреждающим действием на гемопоэтические стволовые клетки и высокой частотой индукции вторичных опухолей. С учетом того, что при ФЛ есть альтернативные по эффективности, но менее токсичные программы, применение схем R-FCM и R-FND для лечения первичных больных ФЛ нецелесообразно. Программа R-CHOP является предпочтительным режимом лечения больных

ФЛ III цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного лимфатического узла).

Высокоэффективным является применение противоопухолевого препарата с бифункциональной активностью бендамустина. Схема BR в рандомизированном исследовании у первичных больных ФЛ показала достоверные преимущества как по частоте, так и по длительности общего ответа по сравнению со схемой R-CHOP. Благоприятный профиль токсичности делает эту программу терапией выбора у пожилых и соматически ослабленных больных ФЛ I-IIIА типов [I, A]. Кроме того, у определенной части пожилых больных ФЛ с противопоказаниями к интенсивной химиотерапии может использоваться хлорамбуцил или циклофосфан в комбинации с ритуксимабом [III, B].

В комбинации с различными режимами химиотерапии возможно применение ритуксимаба как в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, так и в форме для подкожного введения в фиксированной дозировке 1400 мг независимо от площади поверхности тела [II, B]. Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>.

### **Консолидация**

Поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 8 недель в течение 2 лет увеличивает выживаемость больных без признаков болезни и позволяет им на значительное время отложить начало следующего курса лечения [I, A]. Однако отдаленных данных об увеличении общей выживаемости при применении этого режима еще не получено.

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

Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии ФЛ используется в рамках исследовательских протоколов [I, D].

### **3. Лечение рецидивов и рефрактерных форм**

Рецидивы при ФЛ неизбежны, причем, как правило, каждая последующая ремиссия бывает короче предыдущей. При рецидивах необходимо выполнение повторной биопсии, поскольку известно, что чем дольше наблюдается больной, тем выше риск трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому: 15% при 10-летнем наблюдении и до 26% при 14-летнем наблюдении. Так же, как и при первичном обращении, в период рецидива больной может не нуждаться в немедленном возобновлении лечения, если на это нет оснований,

которые были перечислены выше (критерии GELF). Тактика лечения рецидивов зависит от многих факторов, однако решающими все же являются: длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения. Например, прогноз на повторную длительную выживаемость больных с прогрессированием ФЛ на фоне наблюдения без противоопухолевой терапии или пациентов с рецидивами менее чем 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии принципиально различается, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях.

#### **а. Индукция**

При наличии показаний к началу терапии больному проводится лечение по программам, не обладающим перекрестной резистентностью к предыдущему режиму химиотерапии (например, схема R-FND после R-CVP или BR после R-CHOP) [IV, C]. Наиболее значительные результаты лечения рецидивов ФЛ были получены при применении бендамустин-содержащих режимов BR, VBR (бортезомиб, бендамустин, ритуксимаб) [II, A]. Планирование высокодозной консолидации с аутоТГСК рекомендуется только в случаях трансформации или при большой опухолевой массе с частичным ответом на лечение.

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

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



При необходимости проведения лучевой терапии с паллиативной или симптоматической целью у отдельных химиорезистентных больных используются низкие дозы облучения – СОД 10-20 Гр.

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

#### **в. Консолидация**

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

Больным с рецидивами ФЛ, которым не показано проведение высокодозной терапии, после эффективного индукционного этапа назначается поддерживающая терапия анти-CD20 моноклональными антителами. У чувствительных к ритуксимабу пациентов поддерживающую терапию можно проводить ритуксимабом для внутривенного или подкожного введения каждые 8 недель на протяжении 2 лет [I, B]. В случаях рефрактерности к ритуксимабу, когда ремиссия достигнута в результате применения комбинации обинутузумаба и бендамустина, можно применять обинутузумаб в дозе 1000 мг в/в каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания [II, B].

#### **4. Оценка эффекта и последующее наблюдение**

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

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

## 5. Педиатрическая фолликулярная лимфома.

В возрастной группе до 18 лет согласно данным литературы в разных странах (Япония, США, Европа) частота педиатрической фолликулярной лимфомы (ПФЛ) у детей составляет не более 1%.

В Классификации ВОЗ 2016 г. данное заболевание определено как педиатрический вариант фолликулярной лимфомы – индолентная клональная фолликулярная пролиферация в виде локализованной лимфаденопатии преимущественно в области головы и шеи и – крайне редко – экстранодулярных очагов. Чаще болеют мальчики. Цитологически опухоль чаще относится к III типу с высоким индексом пролиферации (медиана Ki67 35%). В большинстве случаев ПФЛ не выявляется аномальная экспрессия белка BCL2, и реаранжировка соответствующего гена и отсутствует t(14;18) транслокация. Общепринятые стандарты стадирования и факторы риска детских ФЛ не разработаны, чаще используют принятое в детской онкогематологии стадирование по S.Murphy. Описаны единичные случаи трансформации в ДВКЛ, в основном у подростков. Как правило, течение доброкачественное, больным без трансформации не требуется срочное начало лечения. Прогноз ПФЛ хороший, ремиссии получены при использовании ХТ умеренной интенсивности, рецидивы развиваются редко. Описаны случаи достижения ремиссии в результате удаления единичных увеличенных л/у, не рецидивирующих без применения системной терапии.

Локализованное расположение очагов и доброкачественное клиническое течение вызывает сомнение, являются ли ПФЛ злокачественными опухолями или представляют доброкачественную клональную пролиферацию с очень низким злокачественным потенциалом.

Схема RB в рандомизированном исследовании у первичных больных ФЛ показала достоверные преимущества как по частоте, так и по длительности общего ответа по сравнению со схемой R-CHOP. Благоприятный профиль токсичности делает эту программу терапией выбора у детей с ПФЛ при наличии показаний для использования ХТ.

В случаях детских ФЛ лучевая терапия не используется.

## **Библиография**

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997;89(11):3909-18.
2. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104:1258-1265
3. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high risk from intermediate or low risk patients with advanced stage follicular lymphoma treated front-line with Rituximab and the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. Blood. 2006;108:1504-1508

4. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27:4555-4652
5. Young 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., Гемджян Э.Г., и соавт. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология.* 2012;57(5):3-8
9. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9383):516-22
10. Ardeschna K, Qian W, Smith P, et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2010;116: Abstract 6.
11. 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
12. MacManus PM, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996;14:1282-1290
13. 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
14. 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
15. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(3):928-34
16. Kahl BS, Hong F, Williams M, et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 118(21):LBA-6
17. 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

18. 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
19. 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
20. 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
21. M. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL trial. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 4): Abstract 135
22. Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M, et al. A Comparison of the Effectiveness of First-Line Chemoimmunotherapy Regimens for Follicular Lymphoma (FL) Used in the United States. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118: Abstract 97
23. 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
24. 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.
25. 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
26. Ghielmini 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения. *Современная онкология*. 2011;1:10-15
31. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients: A multicenter

- retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol.* 2012;91(7):1013-22
32. Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3389-95
  33. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive follicular lymphoma: a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):773-784
  34. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:3918-3927
  35. Sebban C, Brice P, Delarue R et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.
  36. Davies A., Merli F., Mihaljevik B. et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(3):343-352
  37. Sehn LH, Chua NS, Mayer J, et al. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr LBA8502)

## Лимфома маргинальной зоны

### Характеристика, заболеваемость

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

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

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

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

### Диагностика

#### 1. Обследование

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

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

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

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

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

## 2. Стадирование

MALT-лимфомы желудка стадируют согласно системе стадирования лимфом ЖКТ Лугано (см. табл. 4). Другие лимфомы маргинальной зоны стадируют согласно классификации Ann Arbor.

Таблица 4

Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций

| Схема стадирования лимфом ЖКТ<br>(Лугано, 1993 г.) |  | Стадия по Ann<br>Arbor | Стадия по<br>TNM | Распространение<br>опухоли |
|--|--|------------------------|------------------|----------------------------|
| IE1  | Поражение ограничено ЖКТ                           |                        |                  |                            |
|  | IE1 слизистая,<br>подслизистая                     | IE                     | T1 N0 M0         | Слизистая,<br>подслизистая |
|  | IE2 мышечный слой,<br>сероза                       | IE                     | T2 N0 M0         | Мышечный слой              |
|  |  | IE                     | T3 N0 M0         | Серозная оболочка          |
| IIE2   | Распространение на брюшную полость                 |                        |                  |                            |
|  | IIE1 вовлечение<br>ближайших<br>локальных л/у      | IIE                    | T1-3 N1 M0       | Перигастральные л/у        |
|  | IIE2 вовлечение<br>отдаленных<br>регионарных узлов | IIE                    | T1-3 N2 M0       | Отдаленные л/у             |
| IIE2   | Пенетрация серозы                                  | IIE                    | T4 N0 M0         | Инвазия прилежащих         |

|        |   |       |              |   |
|--------|---|-------|--------------|---|
|        | и переход на соседние органы и ткани  |       |              | структур  |
| III-IV | Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных л/у | III E | T1-4 N3 M0   | Поражение л/у по обе стороны диафрагмы, отдаленные метастазы (КМ, дополнительные экстранодальные очаги) |
|        |   | IV    | T1-4 N0-3 M1 |   |

## Лечение

### 1. Лечение больных MALT-лимфомой желудка

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

#### а. Ранние стадии, инфицированность *Helicobacter pylori*

При выявлении инфицированности *H. pylori* больным IE1 стадии рекомендуется эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия (в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г.) с эндоскопическим подтверждением эрадикации *H. pylori* через 3 месяца или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии [II, A].

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

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



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

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

При изъязвленной кровоточащей опухоли проводится хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией 30 Гр.

Предлучевую подготовку рекомендуется проводить натощак – не менее 4 часов после приёма пищи. Органы риска: сердце, левая почка, спинной мозг, поджелудочная железа. Перед началом лечения обязательно исследование выделительной функции обеих почек (РИД). Желательно оценивать движения лёгких, проводить ЛТ с задержкой дыхания на вдохе (респираторный гейтинг).

Суммарные дозы на желудок и перигастральные лимфатические узлы (даже без признаков их вовлечения) должны составлять 30 Гр + «буст» на видимую опухоль 6 Гр.

Использование передовых технологий ЛТ, таких как 3D конформная лучевая терапия и её варианты (IMRT, VMAT), позволяет подвести высокую дозу к органу-мишени и снизить её на органы риска.

#### **b. Ранние стадии, отсутствие *Helicobacter pylori***

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

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

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

### с. Стадия IIIЕ, IV

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

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

## 2. Лечение больных MALT-лимфомой других локализаций

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

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

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

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

При проведении лучевой терапии MALT-лимфомы орбиты в поле облучения включается орбита и вовлеченные экстраорбитальные зоны, при поражении конъюнктивы или век – весь конъюнктивальный мешок. При этом следует экранировать передние отделы глаза для снижения лучевой нагрузки на хрусталик, но без ущерба для подведения адекватной дозы к опухоли. Доза облучения MALT-лимфомы орбиты должна составлять 24-30 Гр, при значительном распространении может обсуждаться СОД 36 Гр. Для снижения частоты лучевых повреждений рекомендуется проводить лечение РОД 1,5-2 Гр. В случае развития помутнения хрусталика (лучевая катаракта по данным разных исследований развивается в сроки 24-150 мес.) возможна замена его искусственным. Лучевые повреждения – сухость роговицы, кератит,

макулярная дегенерация возникают не так часто (8-12%) и достаточно успешно лечатся с помощью препаратов, стимулирующих процессы регенерации и репарации тканей глаза, улучшающих метаболизм, укрепляющих сосуды глаза (тауфон, эмоксипин, солкосерил).

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

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

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

### **3. Лечение нодальных лимфом маргинальной зоны**

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

### **4. Лечение лимфом маргинальной зоны селезенки**

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

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

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

### **Библиография**

1. Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М., и соавт. Морфологическая диагностика MALT-лимфомы желудка. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:2-4
2. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А., и соавт. Клинические аспекты MALT-лимфом. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:5-6
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны. «Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012;2:176-187
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт, Флоренция, 2010). Вестник практического врача. Спецвыпуск 1. 2012
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-664
6. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:359-64
7. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:307-13
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008
9. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1999;17(8):2486-92
10. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. J Clin Oncol. 1997;15(4):1624-30
11. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Поддубная И.В., и соавт. Неходжкинские лимфомы желудка: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;9:33-37
12. Малихова О.А., Черкес Л.В., Кувшинов Ю.П., и соавт. Эндоскопическая и эндосонографическая диагностика неходжкинских лимфом желудка. Клиническая онкогематология. 2012;5(4):305-315
13. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood. 2003;101(7):2489-95
14. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. Blood. 2003;101(7):2547-50
15. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol. 1994;5(5):397-400
16. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Ann Oncol. 2009;20(6):1086-93
17. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage H. *pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. Dig Liver Dis. 2009;41(7):467-73

18. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer*. 2005;104(3):532-40
19. Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol*. 2008;87(3):405-11
20. ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl 5):v175-6.
21. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3815-24.
22. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1979-83
23. Шаленков В.А., Неред С.Н., Поддубная И.В., Стилиди И.С. Место хирургии в лечении осложненных форм неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта. *Клиническая онкогематология*. 2012;5(4):338-348
24. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist*. 2006;11(3):285-91
25. Kelaidi C, Rollet F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia*. 2004;18(10):1711-6
26. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):468-73
27. Arcaini L, Vallisa D, Merli M, et al. Hematological response to antiviral treatment in 94 patients with indolent B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2011;22 (Supp 4): Abstract 138
28. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125-35
29. Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol*. 2010;21(4):851-4.
30. Milosevic R, Todorovic M, Balint B, et al. Splenectomy with chemotherapy vs surgery alone as initial treatment for splenic marginal zone lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15(32):4009-4015

## **Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома**

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) относится к наиболее распространенным вариантам лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30-50% от всех неходжкинских лимфом). В возрасте до 18 лет частота этого варианта агрессивной В-клеточной опухоли не превышает 8-10%. Заболеваемость ДВКЛ составляет в среднем 4-5 на 100 000 населения в год. Риск развития опухоли увеличивается с возрастом и значительно выше у людей с серопозитивностью на вирус гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), при аутоиммунных заболеваниях. Мужчины и женщины болеют ДВКЛ с приблизительно равной частотой.

### **Обследование, стадирование**

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

Стадирование ДВКЛ проводится в соответствии с классификацией Ann Arbor. Кроме стандартных обследований, желательно выполнение ПЭТ/КТ, что позволит точнее определить исходные зоны поражения и сравнить метаболическую активность опухоли при последующей оценке эффективности лечения.

Риск поражения ЦНС при ДВКЛ в среднем составляет около 5%, однако в определенных ситуациях может возрасти до 20%. К группе высокого риска рецидивов в ЦНС относятся больные, у которых опухоль локализуется в параназальных синусах, яичках, эпидуральном пространстве, молочной железе, костном мозге, почках\надпочечниках. При всех перечисленных экстранодальных поражениях перед началом системной противоопухолевой терапии необходимо выполнение МРТ головного мозга. При отсутствии паренхиматозного (очагового) поражения ЦНС выполняется диагностическая люмбальная пункция. Вероятность вовлечения ЦНС повышается у больных с высоким риском раннего прогрессирования согласно международному прогностическому индексу (повышение ЛДГ + более 1 экстранодальной зоны + IV стадия). Группу риска поражения ЦНС также составляют больные в возрасте до 18 лет.

Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используются международные прогностические индексы IPI (для всей популяции больных) и скорректированный по возрасту aaIPI (для пациентов моложе 60 лет). Международные прогностические конструкции не потеряли своего значения в условиях современных программ лечения. Прогностические модели типа R-IPI (пересмотренный в эру ритуксимаба) или E-IPI (шкала для пожилых) тестированы на меньшем числе больных и могут рассматриваться в качестве дополнительных.

### Международный прогностический индекс (IPI)

| Факторы риска   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 60 лет</li> <li>• ECOG <math>\geq 2</math></li> <li>• Повышение ЛДГ</li> <li>• Стадия III-IV</li> <li>• 1 экстранодальной зоны поражения</li> </ul> |

| Категории риска       | Кол-во факторов риска | Ожидаемая 3-х летняя общая выживаемость, % |
|-----------------------|-----------------------|--|
| Низкая                | 0-1                   | 91 (89-94)                                 |
| Низкая промежуточная  | 2                     | 81 (73-86)                                 |
| Высокая промежуточная | 3                     | 65 (58-73)                                 |
| Высокая               | 4-5                   | 59 (49-69)                                 |

### Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту для больных моложе 60 лет (aaIPI)

| Факторы риска  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG <math>\geq 2</math></li> <li>• Повышение ЛДГ</li> <li>• Стадия III-IV</li> </ul> |

| Категории риска       | Кол-во факторов риска | Ожидаемая 3-х летняя общая выживаемость, % |
|-----------------------|-----------------------|--|
| Низкая                | 0                     | 98 (96-100)                                |
| Низкая промежуточная  | 1                     | 92 (87-95)                                 |
| Высокая промежуточная | 2                     | 75 (66-82)                                 |
| Высокая               | 3                     |  |

### Лечение

#### 1. Первая линия терапии

Выбор тактики лечения при ДВКЛ зависит от возраста, соматического статуса больного, распространенности заболевания и индивидуального риска раннего прогрессирования, определяемого в соответствии с критериями IPI или aaIPI.

Всем больным с высоким риском вовлечения ЦНС должна проводиться профилактика, которая включает 4 интратекальных введения метотрексата (15 мг), цитарабина (30 мг), дексаметазона (4 мг) и 2 системных введения высоких доз метотрексата (1,5-3 г/м<sup>2</sup>). Профилактика поражения ЦНС выполняется на ранних этапах терапии (одно интратекальное введение в 1-й день курсов 1-4, метотрексат в высоких дозах может быть введен внутривенно на 15-й день 1 или 2-ого курсов и после завершения лечения).

У больных с высокой опухолевой нагрузкой лечение желательно начинать с префазы (преднизолон 5-7 дней) на фоне инфузионной терапии и приема аллопуринола для предотвращения синдрома лизиса опухоли. Для профилактики фебрильной нейтропении у пожилых и при использовании интенсивных режимов необходимо назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

Все режимы терапии, начиная с первого курса, должны проводиться с ритуксимабом. В настоящее время стала доступной подкожная форма ритуксимаба. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях доказано, что подкожная форма ритуксимаба является столь же эффективной и безопасной, как и внутривенная. Первое введение препарата всем пациентам проводится в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, во втором и/или последующих циклах терапии ритуксимаб вводится подкожно в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела.

## **2. Локальные I-II стадии**

Стандартом лечения больных с локальными стадиями ДВКЛ является 6 циклов иммунотерапии по схеме R-CHOP-21 [I, A]. Такой подход, по данным крупных рандомизированных исследований, позволяет более 80% больных пережить пятилетний рубеж.

При локализованных нодальных формах ДВКЛ ЛТ является составной частью программы лечения. ЛТ после ХТ улучшает результаты лечения больных с исходно большими размерами опухоли и с экстранодальными локализациями даже при достижении полной ремиссии после проведенной ХТ.

Лучевая терапия проводится:

- с консолидирующей целью после системной химиотерапии в суммарной дозе 30 Гр;
- при частичном ответе на проведенное лекарственное лечение ЛТ применяется как лечебная опция в дозе 36-40 Гр;
- при значительных объемах остаточной болезни после ХТ целесообразно добавление локального «буста» до 40-45 Гр.

При отсутствии частичной ремиссии или при прогрессировании опухоли больным рекомендуются схемы второй линии терапии с последующей высокодозной химиотерапией с



трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). Перед интенсификацией лечения желательно выполнение повторной биопсии для подтверждения активности болезни. В случае отсутствия возможностей выполнения ВДХТ (пожилые или больные с сопутствующими заболеваниями), при достижении стойкого противоопухолевого эффекта проводится консолидация лучевой терапией в дозе 40-46 Гр.

### 3. Распространенные III-IV стадии

Стандарта лечения больных распространенными стадиями ДВКЛ нет, ведущими критериями выбора терапии являются возраст, общее состояние пациента, наличие факторов риска раннего прогрессирования (промежуточный высокий или высокий риск).

Чаще всего у этой категории больных применяется режим R-CHOP (6-8 циклов), однако результаты его остаются неудовлетворительными. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих R-CHOP с режимами DA-EPOCH-R и R-CHOEP-14, последние демонстрируют высокую эффективность в сравнении с историческим контролем. Так в многоцентровом исследовании II фазы CALGB больные ДВКЛ получили 6 курсов DA-EPOCH-R. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования в группах низкого/низкого промежуточного, высокого промежуточного и высокого риска составила 87%, 92% и 54%, а 5-летняя общая выживаемость – 95%, 92% и 43% соответственно. Результаты лечения по данной программе значительно лучше у больных с герминальным типом ДВКЛ (5-летняя общая выживаемость 94% и 68% соответственно). В двух рандомизированных исследованиях доказано отсутствие каких-либо преимуществ при выполнении программы R-CHOP-14 в сравнении с R-CHOP-21. В протоколе немецкой группы по изучению лимфом получены обнадеживающие результаты при использовании программы R-CHOEP-14 (2-летняя бессобытийная выживаемость – 71%, а общая выживаемость – 85%), однако прямого сравнения со схемой R-CHOP не проводилось.

Интенсифицированная блоковая терапия у детей и подростков с распространенными стадиями ДВКЛ значительно превосходит по эффективности стандартную схему R-CHOP. При попытке простого переноса педиатрических протоколов в практику взрослой онкогематологии отмечалась меньшая эффективность и высокая токсичность этих режимов. Многокомпонентные интенсифицированные программы (R-Hyper-CVAD, R-BFM-NHL 90) можно рекомендовать подросткам с распространенными стадиями заболевания и молодым больным с double-hit (DH) ДВКЛ. Лечение должно осуществляться в соответствии с требованиями к проведению интенсифицированных блоковых режимов, описанных в разделе, посвященном лимфоме Беркитта.

У подростков используются протоколы лечения, аналогичные таковым при лимфоме Беркитта, с обязательной профилактикой нейрорлейкемии (BFM 1990 и 1995). В настоящее время в педиатрических специализированных стационарах широко применяются протоколы комбинированной иммунохимиотерапии с ритуксимабом (B-NХЛ 2004 маб). Лучевая и поддерживающая терапия не используется.

Пожилым больным рекомендуется проведение 6-8 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 или 6 циклов R-CHOP-14 [I, A]. В крупном международном многоцентровом исследовании RICOVER было показано, что у пожилых больных старше 60 лет 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-14 является наиболее эффективной и вполне переносимой программой лечения. Важно помнить, что данные по фармакокинетике ритуксимаба свидетельствуют о необходимости повышения его дозы до 500 мг/м<sup>2</sup> у пожилых мужчин (более высокий клиренс ритуксимаба).

Больным в старческом возрасте, с выраженной сопутствующей патологией и/или резко ослабленным соматическим статусом рекомендуется применение менее токсичных режимов иммунохимиотерапии, например, R-miniCHOP [III, B]. При наличии серьезной кардиальной патологии (снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50%) могут использоваться режимы, не содержащие доксорубицин – R-CEPP, R-CEOP, R-GCVP и др. [IV, C].

Лучевая терапия при распространенных стадиях ДВКЛ может обсуждаться в случаях, когда после завершения ХТ регрессия какого-либо единичного остаточного очага может позволить перевести частичную ремиссию в полную или стабилизацию – в частичную ремиссию.

ВДХТ с аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии всем больным ДВКЛ **не проводится**. Ее выполнение может быть целесообразным у молодых больных с высоким риском раннего прогрессирования (IP1>3), при отсутствии полного метаболического ответа после индукционного режима, при ДН ДВКЛ.

Поддерживающая терапия ритуксимабом при ДВКЛ не проводится.

#### 4. Лечение рецидивов и резистентных форм

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

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

Если рецидив заболевания диагностирован вне зоны лучевого воздействия, то возможно в качестве консолидации после эффективной лекарственной терапии облучение вовлеченных зон в дозе 40-45 Гр.

Тактика лечения рецидивов ДВКЛ после аутоТГСК должна определяться индивидуально в зависимости от ранее полученных противоопухолевых режимов и общего состояния больного. Предпочтительными, в том числе и для больных, которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, может быть включение в клинические исследования. У молодых пациентов с хорошим соматическим статусом можно рассматривать возможность выполнения аллогенной ТГСК.

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

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

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

### **Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома**

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь чаще всего встречается у молодых женщин - медиана возраста составляет 30 лет. Опухоль характеризуется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки, развитием плеврита и/или перикардита, синдромом сдавления верхней полой вены (СВПВ). Примерно у трети больных наблюдаются другие экстранодальные поражения за пределами средостения (почек, надпочечников, поджелудочной железы, яичников).

В качестве первого метода противоопухолевого воздействия могут использоваться различные режимы иммунотерапии: R-CHOP, MACOP-B+R, DA-EPOCH-R. Хотя преимущества одной схемы над другой в рамках рандомизированных исследований не показано, более интенсивная программа DA-EPOCH-R демонстрирует наибольшую эффективность в сравнении с другими режимами. После завершения лекарственного лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется большая резидуальная масса в средостении. Это создает серьезные трудности для разграничения остаточной опухолевой ткани и фиброза, который всегда присутствует при этой форме заболевания. Наиболее информативным в данной ситуации является применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В то же время при ПМВКЛ отмечается большое число «фальш-положительных» результатов, что может быть связано с применением ритуксимаба и активностью собственной вилочковой железы у большинства молодых больных. В крупном многоцентровом исследовании показано, что уровень накопления радиофармпрепарата в печени при ПМВКЛ является наиболее информативным и прогностически значимым фактором, позволяющим идентифицировать больных с низким (1-3 балла по шкале Deauville) и высоким риском (4-5 баллов по шкале Deauville): 5-летняя ВБП составила 99% и 68% ( $P < 0.0001$ ), а ОВ 100% и 83% ( $P = 0.0003$ ) соответственно.

Целесообразность облучения средостения является, пожалуй, наиболее обсуждаемой проблемой в лечении ПМВКЛ. На одной чаше весов – увеличение риска вторых опухолей, в частности рака молочной железы, и кардиопульмональных осложнений у молодых больных. На другой – крайне неблагоприятный прогноз в случае развития рецидива заболевания – 2-х летняя общая выживаемость больных ПМВКЛ после рецидива не превышает 15%. Исторически наилучшие результаты были получены при использовании химиолучевого лечения. Позднее многие исследовательские группы показали переход ПЭТ-положительности в ПЭТ-негативность после применения облучения. В 2 ретроспективных исследованиях показано улучшение показателей бессобытийной и общей выживаемости при добавлении лучевой терапии. С другой стороны, в литературе немало данных о безболезненной для больных возможности избежать облучения при ПЭТ-негативном результате программной иммунотерапии. Тем не менее, учитывая крайне неблагоприятный прогноз на долгосрочную выживаемость у больных с рецидивами ПМВКЛ, преимуществ от применения лучевой терапии все же больше. Отказаться от облучения можно только в тех ситуациях, когда у больных отсутствует остаточная опухоль в средостении (ПЭТ-/КТ-).

#### Объемы и дозы ЛТ:

- после полного метаболического ответа на проведенную ХТ возможна консолидирующая ЛТ в дозе 30 Гр на зоны исходно пораженных лимфатических узлов
- при наличии ПЭТ-положительной резидуальной опухоли целесообразно проведение ЛТ на зоны исходного поражения в дозе 30 Гр + «буст» на остаточную опухоль 6-10 Гр
- лимфоузлы корней лёгких включаются в объем облучения только при указании на их поражение

- целесообразно проведение 3D CRT с респираторным гейтингом для снижения лёгочной и кардиальной токсичности

При недостижении частичной ремиссии и высокой метаболической активности опухоли желательно выполнение ВДХТ с аутоТГСК с возможной последующей лучевой терапией на остаточную опухоль.

### **Библиография**

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17(12):3835-49
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2008
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 724-770.
4. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004;103(1):275-82
5. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987-94.
6. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. Lancet Oncol 2011;12:1258–1266.
7. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006;7:379-391.
8. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1998;339(1):21-6.
9. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. J Clin Oncol. 2002;20(1):197-204.
10. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J Clin Oncol. 2004;22(15):3032-8.
11. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2007;25(7):787-92.
12. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28(27):4170-6.

13. Румянцев А.Г., Птушкин В.В., Семочкин С.В. Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых. Онкогематология. 2011;1:20-30
14. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999;94(10):3294-306
15. Бобкова М.М., Семочкин С.В., Иванова В.Л., и соавт. Эффективность применения интенсивной полихимиотерапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра. Онкогематология. 2009;4:4-11
16. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2717-24
17. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–242
18. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:460–468
19. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990;76(7):1293-8
20. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:Abstract 408
21. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-5
22. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988;71(1):117-22
23. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1169-76.
24. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer*. 2004;101(8):1835-42
25. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006;106(2):353-60.

26. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i5-10
27. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood.* 1998;92(6):1927-32
28. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К., и соавт. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичным вовлечением лимфоузлов средостения: диагностика и лечение. *Терапевтический архив.* 2010;7:61-65
29. Кичигина М.Ю., Тумян Г.С., Ковригина А.М., и соавт. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: обзор литературы и собственные данные. *Терапевтический архив.* 2011;83(7):38-46
30. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol.* 2006;17(1):123-30.
31. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(5):381-5
32. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011;22(3):664-70
33. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Galani Z, et al. Rituximab-CHOP (R-CHOP) and Radiotherapy (RT) for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBCL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006;108:Abstract 2745
34. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBL) Outcome May Be Significantly Improved by the Addition of Rituximab to Dose-Adjusted (DA)-EPOCH and Obviates the Need for Radiation: Results from a Prospective Study of 44 Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2006;108:Abstract 209
35. Тумян Г.С., Сорокин Е.Н., Ковригина А.М., и соавт. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2008;1(3):206-210
36. Сотникова О.П., Сорокин Е.Н., Поддубная И.В. Первичные неходжкинские лимфомы яичка. *Онкоурология.* 2012;1:88-94
37. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5227
38. Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, Iyengar P, et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51(7):1217-24
39. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;65(2):183-189

40. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, et al. Testicular lymphoma e a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004;43(8):758-765
41. Пересторонина Т.Н., Кравченко С.К., Губкин А.В., и соавт. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома яичка с вовлечением центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология*. 2009;54(3):25-27
42. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2766-72
43. Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV. Primary Testicular Lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(5):358-65
44. Poddubnaya I, Sotnikova O, Suborceva I, et al. Rare forms of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas: distant results after 1<sup>st</sup> line therapy (experience in one Russian center). *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 4): Abstract 462
45. Davies A, Merli F, Mihaljevik B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):343-352
46. Тумян Г.С. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома: диагностика, клиническая картина и лечение Современная онкология. 2008. Т. 10, № 3. С. 66–68.
47. Charpentier A. Managing stage I-II follicular lymphoma with upfront definitive radiation therapy: the forty-year experience of the Princess Margaret Cancer Centre Hematological oncology. 2013;31 (Suppl. 1):Abstract 062)
48. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100:86-89
49. Llidge T, Specht L, Yachalom J. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma target – definition and dose guidelines from the ILROG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.



## **Лимфома из клеток мантии**

### **Эпидемиология.**

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет около 6% от всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом. В Западной Европе, Скандинавии и США её частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100.000 населения, причем у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 на 100.000. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65-75 лет, М:Ж – 2-4:1). В США ежегодно заболевают от 5.000 до 6.000 человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в РФ ежегодно должно выявляться не менее 2.500 новых случаев.

### **План обследования**

При постановке диагноза, перед выбором тактики лечения пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфомами, представленным в соответствующем разделе данных рекомендаций. Дополнительно должны быть выполнены:

1. Трепанобиопсия костного мозга. При отсутствии гистологических признаков целесообразно определение вовлечения костного мозга с использованием метода FISH, проточной цитофлуориметрии или определение В-клеточной клональности методом ПЦР на основании анализа реарранжировок генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.
2. Желательно во всех ситуациях и обязательно при наличии показаний (бластоидный вариант ± гиперлейкоцитоз, общемозговая симптоматика) выполнение люмбальной пункции с цитологическим исследованием ликвора для исключения нейролейкемии. Профилактическое интратекальное введение цитостатиков на усмотрение лечащего врача.
3. Эзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия с обязательными биопсиями слизистых желудка, двенадцатиперстной кишки, сигмовидной кишки, поперечной ободочной и слепой кишки, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения органа («слепые» биопсии). Эндоскопическое исследование является обязательным для больных с локальными стадиями.
4. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с определением концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина.
5. Рассмотрение вопроса об использовании антипневмококковой вакцины, особенно у пациентов старше 60 лет, кому планируется длительная поддерживающая терапия ритуксимабом.

Роль ПЭТ недостаточно определена из-за большой вероятности получения ложноотрицательных результатов у больных ЛКМ. Это связано с тем, что уровень пролиферативной активности опухолевых клеток в значительной части случаев близок к нормальному и повышенного накопления радиофармпрепарата не происходит. Исходная чувствительность метода достигает только 67%, особенно много ложноотрицательных результатов при вовлечении ЖКТ.

Сохранение остаточных образований после завершения высокодозной терапии и аутоТГСК является показанием для выполнения ПЭТ с целью решения вопроса о проведении локальной лучевой терапии.

Клинической системой прогноза ЛКМ является международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии – MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index). Его модификациями являются упрощенный индекс (sMIPI) и комбинированный биологический индекс (MIPI<sub>b</sub>), учитывающий количество клеток экспрессирующих Ki-67.

- Низкий риск по шкале MIPI – 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 60%.
- Промежуточный риск по шкале MIPI – медиана ОВ составляет 51 месяц.
- Высокий риск по шкале MIPI – медиана ОВ составляет 29 месяцев.

Таблица №1.

Расчет упрощенного варианта международного прогностического индекса лимфомы из клеток мантии sMIPI.

| Баллы | Возраст | ECOG | ЛДГ/ВН ЛДГ | Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /л |
|-------|---------|------|------------|------------------------------|
| 0     | <50     | 0-1  | <0,67      | <6,700                       |
| 1     | 50-59   | –    | 0,67-0,99  | 6,700-9,999                  |
| 2     | 60-69   | 2-4  | 1,000-1,49 | 10,000-14,999                |
| 3     | >=70    | –    | >=1,5000   | >=15,000                     |

Каждый прогностический фактор оценивается от 0 до 3 баллов, которые потом суммируются (максимально 11 баллов). Пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов, относятся в группу низкого риска; 4-5 баллов – в группу промежуточного риска; 6-11 баллов – в группу высокого риска. При статусе по шкале ECOG >=2 больному присваивается 2 балла. Влияние концентрации ЛДГ оценивалось путем деления концентрации ЛДГ сыворотки больного на значение верхней нормы лаборатории (например, у больного концентрация ЛДГ на момент установления диагноза 390 Е/л, а лабораторные нормы составляют 250-480 Е/л; тогда проводится деление 390/480=0,81, что соответствует 1 баллу).

Расчет комбинированного биологического варианта международного прогностического индекса лимфомы из клеток мантии MIPI<sub>b</sub>:

$$\begin{aligned}
 \text{MIPI}_b &= 0,03535 \times \text{возраст(годы)} \\
 &+ 0,6978 \text{ (если ECOG} > 1) \\
 &+ 1,367 \times \log_{10}(\text{ЛДГ/ВН ЛДГ}) \\
 &+ 0,9393 \times \log_{10}(\text{число лейкоцитов}) \\
 &+ 0,02142 \times \text{Ki-67(\%)}
 \end{aligned}$$

Группы риска при расчете  $MIP_{I_b}$ :

1. Низкий:  $MIP_{I_b} < 5,7$
2. Промежуточный:  $5,7 < MIP_{I_b} < 6,5$
3. Высокий:  $MIP_{I_b} > 6,5$

Применение индекса  $MIP_{I_b}$  позволяет избежать случаи включения молодых больных с бластоидным вариантом заболевания в группу низкого риска. Для расчета  $MIP_I$  и  $MIP_{I_b}$  возможно использование одного из специализированных медицинских калькуляторов, например QxMD Calculate (<http://www.qxmd.com>).

Другими, наиболее часто выделяемыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий ( $Ki-67 > 30\%$ ) пролиферативный индекс, а также высокий уровень  $\beta$ -2 микроглобулина.

Для стадирования ЛКМ используется такая же модифицированная классификация по стадиям Ann Arbor, как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопролиферативных заболеваний. Принимая во внимание вовлечение периферической крови и костного мозга в абсолютном большинстве случаев, стадирование по Ann Arbor не имеет прогностического значения.

## Лечение

Схема №1

Инициальная терапия больных с ЛКМ в зависимости от возраста и соматического статуса



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

Основными тенденциями в терапии ЛКМ за последнее десятилетие являются:

- интенсификация индукционной терапии высокими дозами цитарабина (3-4 курса по 12 г/м<sup>2</sup>/курс) для пациентов моложе 60 лет;
- широкое распространение аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии у пациентов моложе 60-65 лет;
- применение комбинаций средних доз цитарабина с бендамустином, платиносодержащими препаратами, бортезомибом;
- постепенное исключение из протоколов интенсивной терапии высоких доз метотрексата, в первую очередь из-за отсутствия убедительных данных о его эффективности и высокой токсичности у пациентов старшей возрастной группы;
- добавление бортезомиба к CHOP-подобным режимам для пациентов старше 60-65 лет;
- использование поддерживающей терапии, в первую очередь моноклональными антителами, после среднедозной индукционной терапии (R-CHOP/R-B);
- внедрение ингибиторов тирозинкиназы Брутона и иммуномодуляторов в клиническую практику.

Основываясь на результатах различных исследований использование терапевтических моноклональных антител, высокодозной индукционной терапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (аутоТГСК) превратились в наиболее эффективный способ достижения полных ремиссий, длительной бессобытийной и общей выживаемости у больных моложе 65 лет.

Введение высоких доз цитарабина в схемы индукционной терапии позволяет достигать ОО в 90-95%, а ПР не менее чем в половине случаев. Целью высокодозной консолидации с поддержкой аутоТГСК является достижение молекулярной ремиссии, что коррелирует с более длительной безрецидивной выживаемостью (БРВ). Плато на кривой БСВ не регистрируется, но около половины больных после высокодозной терапии переживают 10-летний рубеж.

Использование высоких доз цитарабина и метотрексата сопряжено с развитием гематологической токсичности IV степени, высоким риском тяжелых инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности. Медиана возраста больных ЛКМ, которым предполагается проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), колеблется от 50 до 60 лет, что приводит к невыполнению высокодозной ПХТ в полном объеме у 30-50% больных. В результате редукции объема терапии у меньшего числа больных достигаются ПР, укорачивается БСВ и ОВ.

Снижение дозы цитарабина в индукционной ПХТ с 12 до 4 г/м<sup>2</sup> ведет к уменьшению сроков медианы БСВ с 5 до 3 лет, хотя ПР достигаются в 89 и 84% случаев, соответственно. Это подталкивает на поиск оптимальной по переносимости и эффективности индукционной ПХТ у больных с сопутствующей патологией в возрасте 55-65 лет. Альтернативой высоким дозам цитарабина и метотрексата могут быть курсы ПХТ, включающие средние дозы цитарабина с цисплатином (R-DHAP), бендамустином (R-BAC) и/или бортезомибом (R-HAD+B); различные комбинации гемцитабина и оксалиплатина. Их высокая эффективность продемонстрирована не только в терапии рецидивов и резистентных форм, но и у первичных больных.

Медиана возраста больных ЛКМ колеблется около 65 лет, что ограничивает проведение интенсивной терапии не менее чем в половине случаев. Постоянный поиск новых схем иммунополихимиотерапии не позволяет выделить «золотой» стандарт, однако любая интенсификация сопряжена с токсичностью. Например, добавление средних доз цитарабина к схеме ритуксимаб-бендамустин (R-BAC) позволяет значительно улучшить результаты индукционной терапии, но только у соматически сохраненных больных в возрасте до 75 лет. При невозможности применения среднедозных режимов терапии (R-CHOP или R-B) у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом возможно использование кладрибина с ритуксимабом или метрономной терапии, такой как R-PEPC. В ряде случаев возможно использование лучевой терапии, особенно при I-II стадиях заболевания. Неудовлетворительные результаты среднедозной терапии подталкивают к активному внедрению в клиническую практику новых таргетных препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб) и ингибиторы PI3K, механизм действия которых направлен на блокирование передачи сигнала от В-клеточного рецептора к ядру клетки.

Высокая токсичность флударабина, связанная в первую очередь с развитием гипоплазии и аплазии костномозгового кроветворения, привела к исключению данного препарата из терапии первой линии как у молодых пациентов, так и у больных старшей возрастной группы.

Важной особенностью терапии ЛКМ является медленное достижение ответа и, как следствие, необходимость в проведении от 6 до 8 курсов индукционной терапии.

Таким образом, выбор терапии, в первую очередь, зависит от возраста больного и его соматического статуса.

Таблица 2.

Алгоритм терапии пациентов с лимфомой из клеток мантии.

|                 | <60-65 лет, кандидаты для ВДХТ и аутоТСКК                               | > 60-65 лет, не кандидаты для ВДХТ и аутоТСКК            |
|-----------------|---|--|
| 1 линия терапии | 1. Интенсивная индукция:<br>R-(Maxi)CHOP/R-HD-AraC<br>R-HyperCVAD/R-HMA | 1. Среднедозная индукция:<br>R-BAC, R-B<br>R-CHOP, R-CVP |

|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
|                    | R-CHOP/R-DHAP<br>2. Консолидация: аутоТГСК (BEAM-R, TOT+ПХТ)<br>3. ±R-поддержка 375 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 2-3 месяца 2-3 года (всего 12 введений)   | R-VcrCAP<br>Кладрибин+R или R-PEPC при тяжелом соматическом статусе<br>Клинические исследования<br>2. R-поддержка 375 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 2-3 месяца 2-3 года (всего 12 введений)   |
| Рецидив/прогрессия | 1. R-DHAP(Ox), R-GIDOX<br>R-BAC<br>R-HAD±B (AraC 1-2 г/м <sup>2</sup> x 4 ± бортезомиб)<br>Ибрутиниб<br>АллоТКМ (при достижении ответа)<br>АутоТГСК (при отсутствии на более раннем этапе и достижении ответа)<br>R-B (после R-CHOP)<br>Бортезомиб (лучше в комбинации)<br>Клинические исследования<br>R-FC(M)<br>R-PEPC<br>Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве) | R-HAD±B (AraC 1 г/м <sup>2</sup> x 4± бортезомиб)<br>R-DHAP(Ox), R-GIDOX<br>R-B, R-BAC (после CHOP)<br>Ибрутиниб<br>Бортезомиб ± ритуксимаб<br>R-FC(M)<br>R-PEPC<br>Клинические исследования<br>Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве) |

### Локальные (I-II) стадии

С появлением высокочувствительных методов диагностики I-II стадия у пациентов с ЛКМ устанавливается исключительно редко (в 1-3% случаев). Стандартная терапия не разработана. В ретроспективных исследованиях показано преимущество комбинированного химиолучевого лечения над химиотерапией, ремиссии достигаются у 95% больных. Медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования составили 6,4 и 3,2 года, соответственно. Вариантом терапии может явиться применение 4-6 курсов ПХТ по схеме R-CHOP и локальной лучевой терапии в СОД 30 Гр при достижении полной ремиссии или СОД 36-40 Гр при частичном ответе.

У пациентов моложе 60 лет при вовлечении более одного лимфатического узла/локуса целесообразно проводить интенсивную индукционную терапию. При определении стадии заболевания обязательно исключение вовлечения ЖКТ и костного мозга, желательно выполнение ПЭТ.

У пациентов с бессимптомным индолентным течением ЛКМ возможно использование тактики «watch and wait» - «наблюдай и жди».

**Больные моложе 60-65 лет с сохранным соматическим статусом, являющиеся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТСКК.**

**Первая линия терапии.**

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

Целесообразно проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина. Принимая во внимание медиану возраста больных старше 50 лет, необходимость в проведении 6-8 циклов терапии длительностью 21-28 дней, высокодозные режимы чередуются (альтернируются) с CHOP-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiCHOP/R-HD-AraC, R-CHOP/R-DHAP. Однако, принимая во внимание отсутствие значимой эффективности курсов HyperCVAD и MaxiCHOP над курсом CHOP в терапии ЛКМ, а также превышающую токсичность над эффективностью метотрексата, схемой выбора в терапии молодых и соматически сохраненных пациентов может служить R-CHOP/R-HAD (6-8 курсов, в зависимости от времени достижения ремиссии).

При высоком риске развития синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ , возможно исключение из первого курса терапии ритуксимаба или проведение предфазы циклофосфамидом и дексаметазоном.

Ряд европейских исследователей придерживаются схем индукционной терапии, включающих средние дозы цитарабина в комбинации с цисплатином (R-CHOP/R-DHAP). Однако снижение дозы в индукционной терапии нивелируется добавлением цитарабина к тотальному облучению тела (TOT) во время предтрансплантационного кондиционирования.

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

При достижении ЧР или ПР выполняется сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток с очисткой трансплантата *in vivo* от возможной контаминации CD20+ клетками ритуксимабом. В качестве кондиционирования (высокодозной консолидации) при ЛКМ в используются TOT в дозе 12-14 Гр со снижением дозы над легкими до 8 Гр в комбинации с цитостатическими препаратами (циклофосфамид, этопозид, мелфалан, цитарабин) или высокодозные схемы ПХТ, например, BEAM.

Рандомизированных исследований различных режимов кондиционирования не существует. При анализе регистра EBMT (Европейского общества трансплантации костного мозга) преимущество TOT продемонстрировано только у пациентов с частичной ремиссией заболевания. При достижении полной ремиссии лучшей эффективностью и безопасностью обладает кондиционирование по схеме BEAM±R. В реальной клинической практике в России тотальное облучение тела на сегодняшний день практически не используется. В связи с

нерегулярностью поставок кармустина в режиме кондиционирования возможно использование ломустина или бендамустина 140-200 мг/м<sup>2</sup> однократно.

Необходимость в применении поддерживающей терапии ритуксимабом после выполнения интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК на сегодняшний день не определена. В рандомизированном исследовании Le Gouill с соавт. в группе больных, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом после аутоТГСК, отмечено статистически достоверное улучшение БСВ по сравнению с больными без поддерживающей терапии. Однако при анализе ОВ в обеих группах различий при медиане наблюдения 2 года не получено. Кроме того, длительное использование антиCD20 антител после интенсивной индукционной терапии приводит к необходимости массивной заместительной терапии иммуноглобулинами.

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

Сочетание высокого риска, определяемого по шкале MIPI<sub>b</sub>, гиперлейкоцитоза более 40-50 x 10<sup>9</sup>/л и бластоидного варианта является фактором крайне неблагоприятного прогноза, даже при выполнении интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК. Это делает возможным рассмотрения вопроса о выполнении трансплантации аллогенного костного мозга в первой ремиссии болезни («тандемная» трансплантация).

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

#### Терапия рецидивов.

Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии. При использовании в качестве первой линии терапии только СНОР-подобных или флударабин содержащих схем возможно применение высоких/средних доз цитарабина (R-HAD ± бортезомиб, доза цитарабина 1-2 г/м<sup>2</sup>, 2-4 введения каждые 12 часов) или платиносодержащих курсов терапии (R-DHAP, R-GemOx ± ифосфамид и дексаметазон), различных комбинаций бендамутстина с цитарабином и/или бортезомибом. Учитывая химиорезистентность, возможно включение новых таргетных препаратов. В клинических исследованиях показана эффективность ибрутиниба – использование этого препарата как в



монорежиме, так и в различных комбинациях включено в американские, европейские и российские рекомендации.

Среди нецитостатических препаратов наибольшей эффективностью обладает ибрутиниб. Назначение ибрутиниба возможно у пожилых и соматически ослабленных больных уже в первом рецидиве при невозможности проведения адекватной ПХТ. При развитии раннего рецидива также целесообразно рассмотреть возможность назначения ибрутиниба.

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

При развитии рецидива после интенсивной индукционной терапии включающей высокодозный цитарабин и аутоТГСК возможно применение платиносодержащих режимов и бендамустина (в т.ч. с повторным использованием цитарабина – схема R-BAC).

У больных моложе 50-55 лет развитие рецидива подразумевает рассмотрение вопроса о выполнении аллоТКМ с немиелоаблативным режимом кондиционирования. АллоТКМ является единственным методом, позволяющим вылечить больного ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента, а также наличием донора. Длительная ОВ после аллоТКМ достигает 40-50%.

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

#### **Распространенные стадии у больных старше 60-65 лет и пациентов, не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии.**

##### **Первая линия терапии.**

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

Выбор тактики, в первую очередь, определяется соматическим статусом пациента, наличием сопутствующей патологии и признаков почечной недостаточности. Проводится 6-8 курсов индукционной ПХТ с последующей поддержкой ритуксимабом. В ряде случаев, у соматически сохраненных больных в возрасте до 70 лет возможно выполнение аутоТГСК (режим кондиционирования BEAM-R).

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

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

К более интенсивным вариантам индукции можно отнести схему R-BAC (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 0 или 1 дни, бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-2 дни и цитарабин 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 дни 1 р/д). Применение более интенсивных режимов терапии сопряжено с высокой токсичностью и невыполнимостью плана терапии, что негативно сказывается на возможности достижения ЧР и ПР.

Другим, довольно интенсивно применяемым в Европе режимом терапии является комбинация RiBVD – ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-2 дни, бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11 дни и дексаметазон 40 мг во 2 день однократно, шесть 28-дневных циклов. Частота достижения полных ремиссий составляет 75%, а беспрогрессивная выживаемость достигает 70% в течение 2 лет.

Менее интенсивные схемы для больных с наличием тяжелой сопутствующей патологии: R-CVP, комбинации аналогов пуринов (кладрибин) с ритуксимабом и алкилирующими препаратами, метрономная терапия R-PEPC. Возможно участие в клинических исследованиях первой линии терапии, т.к. применение новых малотоксичных таргетных препаратов позволит, по всей видимости, увеличить общую выживаемость в этой группе больных.

Поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость пожилых пациентов ЛКМ, достигших ремиссию после среднетоксичной индукционной терапии. Проводится каждые 2 месяца в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 лет или до прогрессирования болезни.

Профилактика нейрорлейкемии проводится пациентам с бластоидным вариантом заболевания, гиперлейкоцитозом и при наличии симптомов вовлечения ЦНС.

#### Терапия рецидивов.

Возможно применение средних доз цитарабина (R-HAD±B), платиносодержащих курсов (R-DHAP(Ox), R-GIDOX) различных комбинаций бендамустина с цитарабином и/или бортезомибом после использования в первой линии терапии CHOP-подобных или флударабин содержащих схем.

У пациентов с наличием сопутствующей патологии или при втором рецидиве возможно применение таких схем как R-бортезомиб, R-ПЕРС, ибрутиниб±ритуксимаб. Использование ибрутиниба целесообразно начинать на более ранних этапах противорецидивной терапии. При их неэффективности во втором рецидиве выполняются альтернативные противорецидивные схемы лечения или рассматривается возможность участия в клинических исследованиях.

### **Библиография**

1. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Программное лечение первичных больных мантийноклеточной лимфомой в возрасте до 65 лет. Клиническая онкогематология. 2013. Том 6, № 3. С. 274–281.
2. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. Гематология и трансфузиология. 2011. №1: 34–37.
3. Поддубная И.В. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии. Современная онкология. 2010;2:48-53
4. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. Blood. 1997;89:2067–78.
5. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of HyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. Ann Oncol. 2013;24(6):1587–93
6. Codet R, Mrhalova M, Krskova L, et al. Mantle cell lymphoma: improved diagnostics using a combined approach of immunohistochemistry and identification of t(11;14)(q13;q32) by polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. Virchows Arch. 2003;442:538–47.
7. Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. Cancer. 2008;112:2228-2232.
8. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;64:907–16.
9. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. Ann Oncol. 2006;17 (Suppl 4): iv18–24.
10. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. J Clin Oncol. 2009;27(36):6101–08.
11. Dietrich S, Tiesch B, Rieger M, et al. Patterns and Outcome of Relapse After Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma. Cancer. 2010;117(9):1901-10
12. 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
13. Dreyling M, Kluin-Nelemans HC, Bea S, et al. Update on the Molecular Pathogenesis and Clinical Treatment of Mantle Cell Lymphoma: Report of the 11<sup>th</sup> Annual Conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):699–707
  14. 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
  15. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The Combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(10):2807–12
  16. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005;106:4315–21
  17. Furtado M, Rule S. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(8):1086-8
  18. Geisler C. Front-line therapy of MCL. *Hematologica*. 2010;95:1241–43
  19. 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
  20. Gill S, Herbert KE, Prince HM, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009;147:83-88
  21. Gill S, Wolf M, Prince H, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(3):159–65
  22. Gironella M, López A, Pau A, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin as salvage therapy in patients with relapsed/refractory mantle-cell lymphoma ASH 54<sup>th</sup> Annual Meeting. 2012. Vol.: 120, Issue 21. Abstract # 2825.
  23. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2012;120(21):Abstract 151
  24. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558–65
  25. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002;20:1288–94
  26. Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol*. 2006;17:1418-1423
  27. Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367(6):520–31

28. Komatsu H, Iida S, Yamamoto K, et al. A variant chromosome translocation at 11q13 identifying PRAD1/Cyclin D1 as the BCL-1 gene. *Blood*. 1994;84:1226–31
29. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood*. 2012;119(9):2093–9
30. Le Gouill S, Kröger N, Dhedin N, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2695–2703
31. 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
32. 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
33. Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5- mantle cell lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;118(2):216–24
34. 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
35. 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
36. 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
37. Mozos A, Royo A, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclinD1-negative subtype. *Haematologica*. 2009;94(11):1555–62
38. Ondrejka SL, Lai R, Kumar N, et al. Indolent mantle cell leukemia: clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement,  $\kappa$  light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica*. 2011;96:1221–27
39. 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
40. Park BB, Kim WS, Eom HS, et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs*. 2011;29:154–60
41. Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al. R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network. *Blood*. 2010 (ASH Annual Meeting Abstracts);116:Abstract 965
42. Rodriguez J, Gutierrez A, Obrador-Hevia A, et al. Therapeutic concepts in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2010;85(5):371–86

43. Rodriguez J, Gutierrez A, Palacios A, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2007;48:2172–78
44. Romaguera J, Fayad L, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200–08
45. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, Phase 3 non-inferiority Trial. *Lancet*. 2013; 381(9873):1203–10
46. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma *Annals of Oncology*. 2010;21:133–39
47. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res*. 1971;31(11):1869–70
48. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1488-1494
49. Sun T, Nordberg M, Cotelingam J, et al. Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2003;74(1):78–84
50. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (International Agency for Research on Cancer (IARC)) 4th ed., 2008.
51. Tam C, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;113(18):4144–52
52. 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
53. Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1442–49
54. Wang M, Rule SA, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–16
55. Wlodarska I, Meeus P, Stul M, et al. Variant t(2;11)(p11;q13) associated with the IgK-CCND1 rearrangement is a recurrent translocation in leukemic small-cell B-non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2004;18:1705–10
56. Yatabe Y, Suzuki R, Matsuno Y, et al. Morphological spectrum of cyclin D1-positive mantle cell lymphoma: Study of 168 cases. *Pathology International*. 2001;51:747–61
57. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood*. 2000;95:2253–61
58. 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.

59. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1488-1494
60. Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 2011;118:3419-25
61. Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable Responses with the Metronomic Regimen RT-PEPC in Elderly Patients with Recurrent Mantle Cell Lymphoma. *Cancer*. 2010;116(11):2655–64.
62. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016 Jul 5. [Epub ahead of print].
63. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770-8
64. Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):48-56
65. Mato R, 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*. Volume 118, Issue 14.
66. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126:739-45
67. Chihara D, Cheah CY, Westin JR, et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol*. 2016;172(1):80-8

## Лимфома Беркитта

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

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

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

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

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

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

### Диагностика

#### Критерии установления диагноза

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

#### Основные клинические характеристики



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

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

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

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

## **Обследование**

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

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

- люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора;
- при подозрении на поражение органов ЖКТ – фиброгастродуоденоскопию и/или

колоноскопию с множественными биопсиями, при отсутствии видимых изменений слизистой – множественные слепые биопсии;

- при наличии асцита, плеврита - лапароцентез и/или плевральную пункцию с цитологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим исследованиями;
- у больных в тяжелом состоянии, а также в случае наличия признаков ОПН – анализ крови на кислотно-щелочное состояние;
- магнитно-резонансную томографию органов малого таза (при наличии поражения);
- магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга (при наличии нейтролейкемии и/или неврологической симптоматики);
- консультацию оториноларинголога, офтальмолога, невропатолога, гинеколога, уролога, нефролога – при наличии показаний.

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

### **Стадирование**

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

#### **I стадия:**

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

#### **II стадия:**

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

**IIR** – резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена)

**IINR** – не резецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)

**III стадия:**

- две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы
- две и более областей лимфоузлов по обе стороны диафрагмы
- все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные)
- все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
- все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения

**IV стадия:**

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

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

- в костном мозге >25% опухолевых клеток

**Лечение****Определение стратегии лечения**

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

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

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

опухоли более 10 см. Большинство больных ЛБ на момент начала лечения имеют генерализованные стадии заболевания и факторы плохого прогноза.

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

### **Первая линия.**

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

В настоящее время для лечения ЛБ могут быть рекомендованы следующие протоколы ПХТ [все – III, B]: R-Hyper-CVAD, ЛБ-M-04+/-R, LMB 95, CODOX-M/IVAC+/-R, R-NHL-BFM 90/95, В-НХЛ 2004 маб (подробное описание протоколов – см. Приложение 2 данных рекомендаций). Пациентам старшей возрастной группы без поражения ЦНС (не кандидатам для интенсивной ПХТ) может быть проведено лечение по протоколу R-DA-EPOCH.

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

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

Все пациенты с ЛБ нуждаются в установлении центрального венозного катетера.

При проведении первого курса терапии обязательны профилактика и лечение синдрома массивного цитолиза опухоли: аллопуринол 10 мг/кг/сут. р.о. + инфузионная терапия 3

л/м<sup>2</sup>/сут. с защелачиванием р-ром соды 40-80 ммоль/л под контролем диуреза и плановым назначением фуросемида, лабораторным контролем кислотно-основного состояния.

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

Лучевая терапия и поддерживающая терапия больным ЛБ не проводится.

## **Вторая линия**

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

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

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

## **Оценка результатов лечения**

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

## **Динамическое наблюдение**

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

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

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

### **Библиография**

1. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н., и соавт. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(2):137-146
2. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small non-cleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood. 1995;85:664-674
3. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adult and children with small noncleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J Clin Oncol. 1996;14:925-934
4. Hoelther D, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1996;87:495-508
5. Thomas D, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1999;17:2461-2470
6. Lopez JM, Hagemeister FB, MgLaughlin P, et al. Small noncleaved cell lymphoma in adult: superior results for stage I-III disease. J Clin Oncol, 1990;8:615-622
7. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. J Clin Oncol. 1991;9:123-132
8. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III-IV B-cell non-Hodgkin lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. J Clin Oncol. 1986;8:1219-1226
9. Patte C, Bernard A, Hartmann O, et al. High-dose metotrexate and continuous infusion Ara-C in childhood NHL. Pediatr Hematol Oncol. 1986;3:11-18
10. Schwenn M, Blattner S, Lynch E, Weinstein H. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1991;9:133-138
11. Bowman W, Shuster J, Cook B, et al. Improved survival for children with B- cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology group study. J Clin Oncol, 1996;14:1252-1261

12. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B- cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood*. 1992; 90: 2471-2478.
13. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood*. 1999;94(10):3294-3306
14. Самочатова Е. В., Островская А. В., Карачунский А.И. и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для эффективности лечения по современным протоколам *Гематол. и трансфузиол.* 2000;6:9-14
15. Самочатова Е.В., Алейникова О.В., Беликова Л.Ю. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси. *Гематол. Трансфузиол.* 2001; 46(1): 3-10
16. Тюкалова Н. Р., Федорова А. С., Шумилова И. В., Румянцев А. Г. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси . *Гематология и трансфузиология.* 2002;3:58
17. Murphy S., Bowman W., Abromovitch M. et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (S Ig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 1986;4:1732-1739
18. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 1997;337:1259
19. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood.* 1995;85:664-674
20. Spreafico F, Massimino M, Luksch R, et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2783-2788
21. Bernstein JL, Coleman CN, Strickler JG, et al. Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and Burkitt-like type). *J Clin Oncol.* 1986;4:847-858
22. Coiffier B, Bryon PA, French M, et al. Intensive chemotherapy in aggressive lymphomas: Updated results of LNH-80 protocol and prognostic factors affecting response and survival. *Blood.* 1987;70:1394
23. Finlay J, Trigg M, Link M, et al. Poor-risk non-lymphoblastic lymphoma of childhood: result of an intensive pilot study. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17:29
24. Fenaux P, Lai JL, Miaux O, et al. Burkitt acute leukemia (L3 ALL) in adults: a report of 18 cases. *Br J Haematol.* 1989;71:371-376
25. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood.* 2008;12:2248-2260
26. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood.* 2001;97:3370-3379.

27. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M. et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.*, 2013; 369(20):1915-25.
28. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol.*, 2011; 22(8): 1859-64.
29. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2006; 106(7): 1569-80.
30. Lacasce A, Howard O, Lib S. et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*, 2004; 45(4): 761-7.
31. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H. et al. Children's Oncology Group. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(2): 177-81.



## Первичная лимфома центральной нервной системы

Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС) является редким заболеванием. Она определяется как поражение паренхимы головного или спинного мозга, оболочек мозга, глаза, без признаков системного заболевания.

Частота встречаемости ПЛЦНС за последние два десятилетия возросла в 7-10 раз, как у людей с иммунодефицитом, так и без него. На первичную лимфому ЦНС приходится около 4-7% от всех первичных опухолей головного мозга, 2-3% от всех неходжкинских лимфом 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. До начала применения антиретровирусной терапии АРТ, число случаев возникновения ПЛЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц постоянно росло. Однако, влияя на количество CD4-клеток, может снижать частоту возникновения ПЛЦНС, поскольку вероятность её возникновения обратно пропорциональна числу CD4-клеток.

Чаще первичные лимфомы головного мозга представлены одиночными или множественными внутримозговыми узлами, которые локализуются в лобной доле (приблизительно в 50% случаев), в мозолистом теле и глубинных структурах мозга (приблизительно в 40% случаев). В 35% случаев отмечается мультифокальный рост объемного образования. Значительно реже встречаются лептоменингеальный вариант (16%) и поражение спинного мозга (<1%).

Исследования иммунофенотипа показали, что в большинстве случаев это В-клеточные опухоли, а именно диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – более 90% случаев, в то время как индолентные В-клеточные лимфомы, лимфобластные, Т-клеточные лимфомы и лимфома Ходжкина встречаются крайне редко. Характерной морфологической особенностью ДВККЛ ЦНС является преимущественное расположение опухоли вдоль мозговых сосудов. Зачастую отмечается «пропитывание» лимфоидными клетками стенок сосудов, что обуславливает картину васкулита. Возможно поэтому границы опухоли нечеткие и опухолевые клетки микроскопически определяются в отдалении от макроскопически определяемых очагов поражения.

В настоящее время отмечается рост заболеваемости Т-клеточными лимфомами ЦНС, однако их доля все равно не превышает 2-5%, что намного меньше, чем у больных с периферическими лимфопролиферативными заболеваниями.

Патогенез ПЛЦНС является спорным. Некоторые исследования показывают, что распространение злокачественного клона может произойти среди нормальных В-лимфоцитов, расположенных в ЦНС, теория поддерживается доказательством возникновения лимфомы в

белом веществе головного мозга. Другая теория: клон злокачественных лимфоцитов при помощи специальных молекул адгезии может путешествовать и проникнуть в ЦНС.

### **Диагностика**

- Морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение лимфопролиферативного заболевания
- Консультация невропатолога, окулиста (детальное неврологическое обследование с описанием неврологического статуса, офтальмологическое обследование с осмотром в щелевой лампе).
- МРТ головного и спинного мозга с контрастированием. Допускается выполнение КТ, а также выполнение исследования без контрастирования в случае аллергических реакций на контрастное вещество.
- Системное обследование (поиск других очагов, первичной опухоли)
- Общеклинические анализы крови, маркеры гепатитов, ВИЧ.
- Исследование ликвора (при морфологически верифицированном диагнозе не является обязательным исследованием).
- ПЭТ (дополнительная опция).
- Трепанобиопсия (односторонняя) костного мозга.
- МРТ спинного мозга с контрастированием гадолинием при наличии клиники спинального поражения или положительном цитологическом исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ). (дополнительная опция)
- У мужчин необходимо проведение ультразвукового исследования яичек для исключения первичной лимфомы яичка.

Для ВИЧ-положительных и других иммунокомпрометированных пациентов также необходимо проведение серологического исследования с определением антител к *Toxoplasma gondii*.

Обязательным критерием диагноза ПЛЦНС является морфологическая и иммуногистохимическая верификация очагового образования ЦНС. Золотым стандартом получения гистологического материала для верификации диагноза является стереотаксическая биопсия образования головного мозга. Методами выбора являются трепанация черепа и биопсия или удаление образования головного мозга, ламинэктомия и биопсия или удаление образования спинного мозга. Цитологическое, иммуноцитохимическое исследование или проточная цитофлуориметрия спинномозговой жидкости мало информативны и крайне редко могут быть диагностически значимы.

Однако, следует помнить, что удаление морфологически верифицированной опухоли не проводится в связи с неэффективностью данного метода лечения.

### **Факторы прогноза**

Прогноз для больных ПЛЦНС в целом неблагоприятный. Продолжительность жизни без лечения не превышает 2-3 мес. На сегодняшний день чаще всего применяется специально разработанный для ПЛЦНС прогностический индекс IELGS, однако его практическое применение требует дополнительных исследований.

#### Прогностический индекс для ПЛЦНС IELGS

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

Также могут быть использованы прогностические классы MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), более простые и доступные в применении.

Определены три различных прогностических класса в зависимости от возраста и состояния пациента:

- класс 1 пациенты <50 лет;
- класс 2 пациенты  $\geq 50$ , индекс Карновского  $\geq 70$ ;
- класс 3 пациенты  $\geq 50$ , индекс Карновского <70.

В то же время статистически значимой зависимости прогноза ПЛЦНС от морфологического варианта по данным литературы не отмечено.

### Лечение

Без лечения медиана выживаемости больных первичной лимфомой ЦНС ограничена несколькими месяцами.

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.

Оперативное лечение не рекомендуется, так как попытка тотального удаления лимфомы часто сопровождается повреждением глубинных структур мозга из-за трудности определения границ опухоли во время операции, что приводит к глубокому неврологическому дефициту и инвалидизации пациента.

Глюкокортикоиды высоко эффективны (около 40%), однако, следует избегать их применения до проведения биопсии, в связи с невозможностью дальнейшей гистологической интерпретации опухоли.

Большинство пациентов с ПЛЦНС имеют неврологические дефициты и психоневрологические симптомы. Симптомы повышенного внутричерепного давления и эпилептиформные приступы встречаются существенно реже. Примерно 20% больных имеют поражение глаз на момент постановки диагноза ПЛЦНС. Назначение глюкокортикоидов необходимо при проведении лечения для снятия локального отека головного мозга (в зоне опухолевого поражения), что приводит к быстрому улучшению неврологической симптоматики практически у всех пациентов. Обычно применяется дексаметазон.

Облучение всего головного мозга в суммарной дозе 40-50 Гр стандартом лечения. К сожалению, при высокой частоте ответа на лечение (80%), рецидивы возникают практически у всех пациентов, медиана выживаемости составляет 12-18 месяцев. Увеличение доз облучения на ложе опухоли (до 60 Гр) не влияет на частоту возникновения рецидивов и продолжительность жизни больных. Краниоспинальное облучение не увеличило выживаемость, но ассоциировалось со значительной токсичностью, ограничивая возможности применения последующего лекарственного лечения.

Высокие дозы метотрексата ( $MTX \geq 3,5 \text{ г/м}^2$ ) считаются одним из наиболее эффективных для лечения ПЛЦНС. Несколько исследований показали частоту ответов до 40% и продление медианы общей выживаемости.

Получены данные о более высокой эффективности лечения комбинацией MTX с другими препаратами, проникающими через ГЭБ: темозоломидом, прокарбазином, этопозидом, ритуксимабом, цитарабином с последующей лучевой терапией. Применение данного подхода привело к существенному увеличению частоты полных ремиссий, а медиана длительности ответа возросла до 2 лет и более.

Влияние высоких доз цитарабина (HD-AraC) было определено в исследовании IELSG20. Пациентам назначали четыре курса HD-MTX ( $3,5 \text{ г/м}^2$ ) отдельно или в сочетании с HD-AraC ( $2 \text{ г/м}^2$ ) два раза в день в дни 2-3. Добавление HD-AraC привело к значительному улучшению результатов: частота полных ответов составила 18% и 46% ( $p = 0,006$ ), а 3-летняя выживаемость 32% и 46% ( $p = 0,07$ ), соответственно.

Таким образом, добавление цитарабина к MTX значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ПЛЦНС.

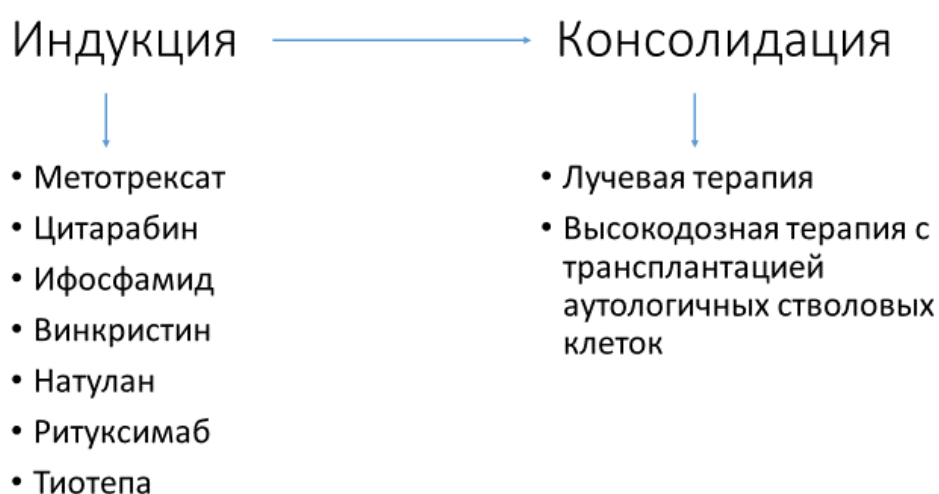
Влияние переносимости и эффективности добавления ритуксимаба (R) ± тиотепы (ТТ) к комбинации метотрексата и цитарабина было определено в исследовании IELSG32. Пациенты были распределены на три группы: в первой группе назначали четыре курса HD-MTX ( $3,5 \text{ г/м}^2$ ) в сочетании с HD-AraC ( $2 \text{ г/м}^2$ ) два раза в день в дни 2-3, во второй группе был добавлен ритуксимаб в дозе  $375 \text{ мг/м}^2$  в дни -5 и 0 день, в третьей группе на день 4 к ритуксимабу, цитарабину и метотрексату добавлялась тиотепа (ТТ) в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$ .

Добавление ритуксимаба и тиотепы привело к значительному улучшению результатов: частота полных ответов составила 23%, 30% и 49% в соответствующих группах, а частота общего ответа составила 53%, 74% и 87% соответственно.

Таким образом, добавление ритуксимаба и тиотепы к комбинации цитарабина и метотрексата еще более улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ПЛЦНС.

Рисунок 1.

Современные принципы терапии первичных лимфом ЦНС



Добавление к химиотерапии ЛТ рекомендовано для улучшения общей выживаемости ПЛЦНС. Сочетание химиотерапии с ЛТ на весь мозг показало очень высокую частота ответа, но связано с значительным риском нейротоксичности (30% всех пациентов, и 40-50% у пациентов старше 60 лет).

Пациентам с ПЛЦНС показала обнадеживающие результаты, в основном, когда были использованы режимы кондиционирования на основе тиотепы. При медиане наблюдения 63 месяца 5-летняя выживаемость для всех пациентов составила 69% и 87% для тех, которые завершили ВДХТ. Но со временем у 5 из 30 пациентов развилась лейкоэнцефалопатия.

### Осложнения терапии ПЛЦНС

Наиболее распространенный симптом посттерапевтической нейротоксичности — лейкоэнцефалопатия, проявляющаяся когнитивными нарушениями, а также такими серьезными нарушениями, как слабоумие, нарушения походки и недержание мочи. С лейкоэнцефалопатией связана 30% смертность. Основными факторами риска для развития

лейкоэнцефалопатии являются ЛТ, возраст старше 60 лет, интратекальная терапия и химиотерапия после ЛТ.

### **Лечение рецидивов ПЛЦНС**

Риск возникновения рецидива для пациентов, получающих комбинированную терапию, составляет примерно 50 %. Большинство рецидивов возникает в течение 2-х лет с момента окончания первоначальной терапии, но возможно и более позднее возникновение, в течение 5 лет.

Прогноз при рецидивах опухоли у большинства больных неблагоприятный.

В случае позднего рецидива возможно проведение терапии по ранее выполненной схеме. Некоторые пациенты продолжают демонстрировать чувствительность к лекарственному воздействию. Сообщалось об эффективном применении высоких доз метотрексата (даже для пациентов, уже получавших лечение этим препаратом), цитарабина, комбинации PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин) и высоких доз циклофосфида.

Нет данных рандомизированных исследований о терапии второй линии. Проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крови (костного мозга) является маловероятным в связи с коморбидностью пациентов. Перспективным является включение данных пациентов в клинические исследования.

Возможно проведение лучевой терапии, если ранее она не была выполнена.

### **Библиография**

1. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(suppl.1):43-512.
2. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3061-8.
3. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011;118:510-522
4. Губкин Н.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., и соавт. Первичные лимфопрлиферативные заболевания центральной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2009;7:85-91
5. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В., и соавт. Лечение лимфом центральной нервной системы – обзор литературы и собственные данные. *Онкогематология*. 2011;3:50-57
6. Knowels DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:785-820
7. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261-6.

8. Abrey LE, Batchelor T, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:5034-43
9. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, et al. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer.* 1996;77(5):827-833
10. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol.* 2003;21:266-272
11. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1044-9
12. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4643-8
13. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1512-20
14. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4570-4
15. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1036-47
16. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, et al. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol.* 2007;85(2):207-211
17. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17(7):1141-1145
18. Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(7):736-44
19. Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S, et al. Immunochemotherapy with intensive consolidation for primary CNS lymphoma: a pilot study and prognostic assessment by diffusion-weighted MRI. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1146-55
20. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2002;58(10):1513-11520
21. Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol.* 2002;58(2):175-178
22. Ferreri A, Verona C, Politi L. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(1):169-75
23. Marturano E, Ferreri AJ. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Oncol.* 2011; 22(suppl. 4):20-23
24. Omuro A, Taillandier L, Chinot O, et al. Primary CNS lymphoma in patients younger than 60: can whole-brain radiotherapy be deferred? *J Neurooncol.* 2011;104(1):323-30

25. Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):666-78.
26. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1507-13



## Неходжкинские лимфомы твердой мозговой оболочки

Первичные неходжкинские лимфомы твердой мозговой оболочки (ТМО) головного и спинного мозга редки, и традиционные представления о них во многом ошибочны. Во-первых, лимфомы ТМО обычно относят к лимфомам ЦНС. Однако это справедливо только в отношении локализации, поскольку клеточное происхождение, биологические особенности, клиническое поведение и прогноз первичных лимфом ТМО и первичных лимфом головного мозга совершенно различны. Кроме того, лимфомы ТМО не могут быть отнесены к лимфомам «особых локализаций» (привилегированных в иммунном отношении - мозговая ткань, яички), т. к. ТМО находится за пределами гематоэнцефалического барьера. Во-вторых, лимфомы ТМО головного и спинного мозга, как правило, рассматриваются совместно; считается что наиболее распространенным нозологическим вариантом опухоли является лимфома маргинальной зоны MALT-типа. В то же время литературный анализ показывает, что лимфома маргинальной зоны MALT-типа является наиболее распространенной опухолью только в краниальной ТМО, в то время как не менее половины лимфом ТМО спинальной локализации представлены диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

НХЛ твердой мозговой оболочки краниальной локализации – это крайне редкая нозологическая единица. В отечественной и зарубежной литературе описано не более 100 случаев. F.M. Iwamoto с соавторами в наиболее крупном обзоре литературы озвучивают частоту - 2,4% среди 335 пациентов с первичными лимфомами центральной нервной системы.

Первичная лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) твердой мозговой оболочки чаще встречается у женщин, в отличие от классических вариантов ПЛЦНС мозга, при которых преобладают пациенты мужского пола. Патогенез первичных лимфом ТМО до конца не ясен, поскольку твердая мозговая оболочка лишена какой-либо лимфоидной ткани. Одно из предположений заключается в том, что основой их развития могут служить воспалительные заболевания твердой мозговой оболочки.

Клиническая картина зависит от локализации опухоли. Наиболее распространенные клинические проявления неспецифичны: головные боли, судороги, координационные нарушения, спутанность сознания, тошнота, рвота, атаксия. Реже заболевание манифестирует прогрессирующей дисфункцией черепных нервов, нарушением зрения и потерей слуха.

Первичные неходжкинские лимфомы спинальной ТМО представляют собой еще более редкую патологию, в литературе описано не более 50 случаев. В 2013 г. опубликован обзор основных публикаций с 1992 по 2013 гг.: лишь у 38 (22%) больных отмечалось изолированное поражение оболочек спинного мозга (IE стадия).

Средний возраст пациентов составил 55,8 лет, без гендерных различий. Наиболее распространенной локализацией являлся грудной отдел (24 случая), на втором месте – поясничный отдел (9 случаев). Клинически лимфомы с поражением оболочек спинного мозга проявляли себя корешковым болевым синдромом. В половине случаев опухоль представлена

диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой – 19 больных (50%). Второе по частоте место заняла фолликулярная лимфома. Авторы высказывают предположение о связи этих двух вариантов посредством процесса трансформации. Такая характеристика отражает гетерогенность лимфом в зависимости от анатомического участка поражения. Кроме того, отсутствуют сообщения об одновременном вовлечении оболочек и головного и спинного мозга.

## **Диагностика**

### **Критерии постановки диагноза**

Основным методом визуализации при НХЛ твердой мозговой оболочки является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга (при противопоказаниях компьютерная томография). Обязательным является исследование спинномозговой жидкости (частота лептоменингеальных поражений в одном из исследований составила 63%).

### **Факторы прогноза**

Прогноз при ЛМЗ твердой мозговой оболочки лучше, чем при первичных и вторичных НХЛ с поражением паренхимы головного мозга, и сопоставим с таковым при первичных MALT-лимфомах с поражением желудочно-кишечного тракта: 5-летняя общая выживаемость при которых по отечественным данным составляет – 84%, по данным европейских исследований – 86%. Медиана выживаемости без признаков заболевания при спинальных локализациях НХЛ мозговых оболочек составляет 25 (от 1 до 84) месяцев и сопоставима с таковой при церебральной локализации.

## **Лечение**

Стандартных лечебных подходов при ЛМЗ твердой мозговой оболочки не существует из-за редкости патологии. Полная резекция может быть затруднена из-за множественных очагов либо инфильтративного роста. В большинстве случаев, после хирургического воздействия проводится адъювантное лечение. Лучевая терапия является предпочтительным подходом, так как ЛМЗ обладает высокой радиочувствительностью и требует относительно низких суммарных очаговых доз, что сводит к минимуму риск радиоиндуцированной нейротоксичности.

### **Лучевая терапия**

Лучевая терапия (ЛТ) должна проводиться на современных ускорителях электронов тормозным излучением 6 МэВ с применением 3D-планирования и использованием методик конформной лучевой терапии. Согласно рекомендациям International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) и Международного Комитета по радиационным единицам и измерениям (ICRU 83), в зону облучения (PTV - planingtargetvolume) включается пораженный

очаг – involved site radiation therapy (ISRT) согласно данным клинико-лучевого обследования, вокруг которого делается отступ 15 мм. Если лучевая терапия - единственный метод лечения, то очаг –Grosstumorvolume (GTV) определяется после диагностической биопсии; если ЛТ следует за системной химиотерапией или оперативным лечением, то GTV оценивается дважды: до первого этапа терапии и до ЛТ, то есть GTV остаточного образования. Суммарная очаговая доза должна составлять 30-36 Гр.

Если при лимфоме твердой мозговой оболочки имеется более одного очага, лучевую терапию надо начинать с облучения всего головного мозга до суммарной дозы 24 Гр и затем добавить на очаги поражения дополнительно 12 Гр.

Высокодозный метотрексат не применим при поражении твердой мозговой оболочки. Стандартные схемы химиоиммунотерапии, используемых для системных НХЛ также не показали преимуществ перед лучевой терапией и хирургическим методом.

В связи с редкостью патологии для спинальных лимфом твердой мозговой оболочки единого терапевтического подхода также не существует. Применяются комбинации местного и системного воздействия: хирургические вмешательства с декомпрессионной целью сочетаются с химиоиммунотерапией (как правило режимом R-CHOP), интратекальным введением метотрексата и адъювантной лучевой терапией.

Твердая мозговая оболочка не защищена гематоэнцефалическим барьером, что объясняет повышенный риск развития системных рецидивов, которые могут возникать и через несколько лет после окончания лечения, а выбор терапии в таких случаях зависит от варианта лимфомы, распространенности и локализации поражения. К наиболее предпочтительным схемам лечения рецидивов лимфом твердой мозговой оболочки относятся схемы иммунохимиотерапии RB, R-BAC, R-FC

Лечение проводится в сочетании с обязательным, в случае нейтролейкемии, интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона каждые 3 дня до санации ликвора с дополнительными 4 консолидирующими введениями. Пациентам без признаков нейтролейкемии целесообразно проведение 4 профилактических интратекальных введений на первых 4 курсах химиотерапии.

### **Библиография**

1. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. Клиническая онкогематология. Том 1, №4, октябрь-декабрь 2008.
2. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А. Малихова О.А., Сотникова О.П., Суанова З.А. Клинические аспекты MALT-лимфом. Информационный бюллетень «Вестник», №10 (561), октябрь 2009.

3. Abdel Aziz KM, van Loveren HR. Primary lymphoma of Meckel's cave mimicking trigeminal schwannoma: case report. *Neurosurgery*. 1999;44:859–862
4. Abdullah S, Morgensztern D, Rosado MF, et al. Primary lymphoblastic B-cell lymphoma of the cranial dura mater: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:1651–1657
5. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5034–5043
6. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol*. 2000;18:3144–3150
7. Altundag MK, Ozisik Y, Yalcin S, et al. Primary low grade B-cell lymphoma of the dura in an immunocompetent patient. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000;19:249–251
8. Amaker BH, Ghatak NR, Jebraili SA, et al. Primary T-cell-rich B-cell lymphoma masquerading as a meningioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1700–1703
9. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer*. 2004;100:107–115
10. Assaf C, Coupland SE, Hummel M, et al. Relapse of primary extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the dura mater. *Lancet Oncol*. 2005;6:187–189
11. Benouaich A, Delord JP, Danjou M, et al. Primary dural lymphoma: a report of two cases with review of the literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159:652–658
12. Beriwal S, Hou JS, Miyamoto C, et al. Primary dural low grade BCL-2 negative follicular lymphoma: a case report. *J Neurooncol*. 2003;61:23–25
13. Bodi I, Hussain A, Gullan RW, et al. 56-year-old female with right frontal tumor of the dura. *Brain Pathol*. 2003;13:417–418
14. Beltran BE, Kuritzky B, Castillo JJ, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of the cranial dura mater: report of three cases and systematic review of the literature. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(10):2306–2309
15. Estevez M, Chu C, Pless M. Small B-cell lymphoma presenting as diffuse dural thickening with cranial neuropathies. *J Neurooncol*. 2002;59:243–247,2002
16. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:586–594
17. Freudenstein D, Bornemann A, Ernemann U, et al. Intracranial malignant B-cell lymphoma of the dura. *Clin Neuropathol*. 2000;19:34–37
18. Goetz P, Lafuente J, Revesz T, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the dura mimicking the presentation of an acute subdural hematoma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2002;96:611–614
19. Hodgson D, David KM, Powell M, et al. Intracranial extracerebral follicular lymphoma mimicking a sphenoid wing meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:251–252
20. Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nature Rev Cancer*. 2004;4:644–653
21. Iwamoto FM, DeAngelis LM, Abrey LE. Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology*. 2006;66:1763–1765

22. Jazy FK, Shehata WM, Tew JM, et al. Primary intracranial lymphoma of the dura. *Arch Neurol*. 1980;37:528–529
23. Johnson MD, Kinney MC, Scheithauer BW, et al. Primary intracerebral Hodgkin's disease mimicking meningioma: case report. *Neurosurgery*. 2000;47:454–456
24. Johnson MD, Powell SZ, Boyer PJ, et al. Dural lesions mimicking meningiomas. *Hum Pathol*. 2002;33:1211–1226
25. Kambham N, Chang Y, Matsushima AY. Primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in dura. *Clin Neuropathol*. 1998;17: 311–317
26. Kelley TW, Prayson RA, Barnett GH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the lateral ventricle. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:1423–1427
27. Kumar S, Kumar D, Kaldjian EP, et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the dura: a mucosa associated lymphoid tissue-type lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:81–87
28. Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, et al. Primary leptomeningeal lymphoma. Report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of literature. *Neurology*. 1991;41:95–100
29. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004;350:239–248
30. Lehman NL, Horoupian DS, Warnke RA, et al. Dural marginal zone lymphoma with massive amyloid deposition: rare low-grade primary central nervous system B-cell lymphoma. Case report. *J Neurosurg*. 2002;96:368–372
31. 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;23:1979–1983
32. Mesfin FB, Drazin D, Berry S, et al. Diffuse Follicle center lymphoma of the spine: A primary epidural lymphoma? *Clin Neuropathol*. 2009;28:395–9
33. Miranda RN, Glantz LK, Myint MA, et al. Stage IE Non-Hodgkin's lymphoma involving the dura. A clinicopathologic study of five cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120:254–60
34. Miller M, Loffe V, Ruffin WK, Giri PG. Primary MALT lymphoma of the dura in a patient with active scleroderma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004;2:815–819
35. Mneimneh WS, Ashraf MA, El-Kadi O, et al. Primary dural lymphoma: A novel concept of heterogeneous disease. *Pathol Int*. 2013;63(1):68-72
36. Nguyen D, Nathwani BN. Primary meningeal small lymphocytic lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:67–70
37. Park I, Huh J, Kim JH, et al. Primary central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of the Basal Ganglia mimicking low-grade glioma: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(5):305-8
38. Puri DR, Tereffe W, Yahalom J. Low-dose and limited-volume radiotherapy alone for primary dural marginal zone lymphoma: Treatment approach and review of published data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1425–35
39. Razaq W, Goel A, Amin A, et al. Primary central nervous system mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(3):E5-9

40. Riccioni L, Morigi F, Cremonini AM. Follicular lymphoma of the dura associated with meningioma: A case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2007;27:278–83
41. Rottnek M, Strauchen J, Moore F, Morgello S. Primary dural mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2004;68:19–23
42. Sanjeevi A, Krishnan J, Bailey PR, Catlett J. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of malt type involving the cavernous sinus. *Leuk Lymphoma*. 2001;42:1133–1137
43. Scott TF, Hogan EL, Carter TD, et al. Primary intracranial meningeal lymphoma. *Am J Med*. 1990;89:536–538
44. 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;15:1624–1630
45. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000;95:802–806
46. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2003;21:4157–4164
47. Tsukada T, Ohno T, Tsuji K, et al. Primary epidural non-Hodgkin's lymphoma in clinical stage IEA presenting with paraplegia and showing complete recovery after combination therapy. *Intern Med*. 1992;31:513–5
48. Tu PH, Giannini C, Judkins AR, et al. Clinicopathologic and genetic profile of intracranial marginal zone lymphoma: a primary low-grade CNS lymphoma that mimics meningioma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5718–5727
49. Venkataraman G, Rizzo KA, Chavez JJ, et al. Marginal zone lymphomas involving meningeal dura: possible link to IgG4-related diseases. *Mod Pathol*. 2011;24(3):355-66
50. Yamada M, Hirahara K, Tomosugi T, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of the dura: a case report. 2012 Dec;40(12):1079-85
51. Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol*. 1999;17:1254–1258
52. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 2003;101:2489–2495

## Нодальные Т-клеточные лимфомы

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы представляют довольно редкую группу лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит. Несмотря на различные патоморфологические и биологические особенности, нодальные Т-клеточные лимфомы за редким исключением представляют собой агрессивные заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом.

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения 2016 г., Т-клеточные лимфомы разделены на 28 самостоятельных нозологических единиц. Среди нодальных Т-клеточных лимфом чаще всего встречаются периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная (ПТКЛН, 25,9% среди всех ПТКЛ), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ, 18,5%), экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип (10,4%), анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ): ALK-позитивная (6,6%) и ALK-негативная (5,5%), Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (4,7%).

В зависимости от географического расположения, некоторые типы Т-клеточных лимфом встречаются чаще. Так, в странах Азии намного чаще встречаются НК/Т-клеточные лимфомы, а Т-клеточные лимфомы, ассоциированные с энтеропатией чаще встречаются в Европе и Северной Америке.

### Классификация.

Периферические Т-клеточные лимфомы в классификации ВОЗ 2016 г. разделены следующим образом: лейкемические формы, нодальные, экстранодальные и кожные, (табл 1).

Таблица 1.

Классификация ТКЛ ВОЗ 2016 г.

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Лейкемические формы</b>   | Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз<br>Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов<br>Хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание*<br>Агрессивный НК-клеточный лейкоз<br>Системное EBV-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста<br>Лимфома типа вакциниформной гидроа<br>Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых |
| <b>Экстранодальные формы</b> | Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип<br>Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией<br>Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома<br>Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание   |

|   |   |
|---|---|
|   | ЖКТ *<br>Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома<br>Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома  |
| <b>Кожные формы</b>   | Грибовидный микоз<br>Синдром Сезари<br>Первичные кожные CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания<br>Лимфоматоидный папулез<br>Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома<br>Первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома<br>Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома*<br>Первичная кожная CD8+ Т-клеточная лимфома конечностей*<br>Первичное кожное CD4+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток* |
| <b>Нодальные формы</b>  | Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная<br>Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома<br>Фолликулярная Т-клеточная лимфома*<br>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная<br>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная<br>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудными имплантами*   |
| * варианты, временно выделенные в классификации, однако до сих пор не имеющие достаточно оснований для однозначного признания в качестве нозологической формы |   |

### **Диагностика**

Одновременно с гистологической верификацией диагноза, пациент проходит комплексное клинико-инструментальное обследование согласно протоколу при лимфопролиферативных заболеваниях.

Стадирование осуществляется по классификации Ann Arbor.

Прогноз при нодальных Т-клеточных лимфомах неблагоприятный. Прогностический индекс для Т-клеточных лимфом (PIT), включающий возраст, концентрацию ЛДГ, соматический статус и количество экстранодальных поражений, разделяет пациентов с 0, 1, 2 и более 2 факторов риска с общей выживаемостью: 62%, 53%, 33% и 18% для каждой группы соответственно (табл. 2).



Таблица 2

Прогностический индекс для периферических Т-клеточных лимфом (PIT)

| Факторы риска (по 1 баллу)   | Прогностические группы   | Общая выживаемость |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Возраст > 60 лет             | Группа 1 – 0 баллов      | 62%                |
| Концентрация ЛДГ > норма     | Группа 2 – 1 балл        | 53%                |
| Соматический статус ECOG 2-4 | Группа 3 – 2 балла       | 33%                |
| Вовлечение костного мозга    | Группа 4 – 3 или 4 балла | 18%                |

Другая методика оценки прогноза – модифицированный прогностический индекс для Т-клеточных лимфом (mPIT), который включил биологические особенности (экспрессия Ki-67) и клинические аспекты (возраст, уровень ЛДГ, соматический статус) и разделил больных на 3 категории: хороший прогноз, средняя степень риска и плохой прогноз. Однако, он также полностью не удовлетворителен при таких формах Т-клеточных лимфом, как Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, Т-лимфобластная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная и гепатолиенальная лимфома.

### Лечение

#### **Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная.**

В настоящее время режим индукции ремиссии при ПТКЛН не определен. Применение стандартных режимов по программе CHOP-21/14 позволяет достичь 5-летней общей и беспрогрессивной выживаемости 35% и 29% соответственно, что не позволяет рекомендовать данный режим химиотерапии у пациентов моложе 60 лет. Проведенные несколько серий проспективных исследований немецкой группы DSHNHL определили преимущество дополнения этопозиды к курсам CHOP (CHOPЕ) у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и возрастом менее 60 лет. Проспективное исследование группой ученых Nordic Lymphoma Group, основывающееся на проведении пациентам моложе 60 лет индукционных курсов по программе CHOPЕ с последующей консолидацией трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови в случае достижения ремиссии после терапии первой линии, позволило достичь общего ответа в 82%, из них 63% полные ремиссии.

Больные с впервые установленным диагнозом ПТКЛН старше 60 лет чаще всего не включаются в протокол высокодозной химиотерапии. Исследования, оценивающие роль антрациклинов в лечении этой группы пациентов, остаются противоречивыми, но не позволяют на сегодняшний день исключить данную группу препаратов из терапии первой линии, в связи с чем режим CHOP остается терапией выбора. Добавление этопозиды не улучшает результаты лечения пожилых пациентов.

В настоящее время начаты проспективные исследования по комбинации новых препаратов с курсами СНОЕР, однако предыдущие работы по добавлению новых агентов к терапии первой линии ПТКЛН не показали преимущества перед стандартными режимами.

Перспективным направлением считается выполнение трансплантации аллогенного костного мозга в первой линии терапии у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом, однако существующие на сегодняшний день данные не подтверждают преимущества этой методики перед аутологичной трансплантацией.

### **Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома**

Терапевтическая тактика при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме идентична вышеописанным рекомендациям при периферической Т-клеточной лимфоме.

В рамках пилотных нерандомизированных исследований потенциальную эффективность и возможность выполнения в старшей возрастной группе показывают протоколы длительного интермиттирующего воздействия малыми дозами цитостатиков (протокол ОЛЛ-2009).

Также неуточненной остается роль трансплантации аутологичных стволовых клеток крови как этап консолидации и ее преимущества над поддерживающей терапией L-аспарагиназой.

### **Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная**

Лечение анапластической крупноклеточной ALK-позитивной лимфомы у взрослых:

- пациентам моложе 60 лет с МПИ 0-2 рекомендованы курсы СНОЕР;
- пациентам <60 лет МПИ >3 рекомендованы курсы СНОЕР с консолидацией аутоТГСК;
- пациентам > 60 лет рекомендованы курсы СНОР-21.

### **Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная**

Лечение анапластической крупноклеточной ALK-негативной лимфомы у взрослых больных аналогично лечению пациентов с ПТКЛН.

Проведение пилотных исследований по эффективности высокодозных программ с высокими дозами метотрексата, L-аспарагиназы, ифосфамида с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови показало потенциальную эффективность: общий ответ 90%, из них >80% ПР, однако данных этих исследований недостаточно для рекомендации широкого внедрения подобной тактики в терапевтическую практику.

### **Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудными имплантами**

Отдельные терапевтические стратегии применяются при анапластической крупноклеточной лимфоме, ассоциированной с грудными имплантами, так как данная форма имеет индолентное течение, и как правило, характеризуется благоприятным прогнозом:

- в случае возникновения заболевания в виде выпота вокруг молочной железы рекомендовано хирургическое удаление импланта, дополнительной лекарственной терапии не требуется;
- при очаговом поражении паренхимы молочной железы и/или вовлечении региональных лимфоузлов рекомендовано проведение антрациклинсодержащих режимов химиотерапии (CHOP).

Однако, стандартные решения для принятия единой терапевтической стратегии при данном подтипе АККЛ в настоящее время до конца не охарактеризованы.

### **Анапластическая крупноклеточная лимфома у детей и подростков**

Анапластические крупноклеточные лимфомы (ALCL) у детей и подростков составляют 10-15% от всех детских и подростковых неходжкинских лимфом. Более 90% системных АККЛ у детей относятся к ALK-позитивным АККЛ.

Клинически АККЛ характеризуются увеличением периферических, средостения или внутрибрюшных лимфатических узлов, часто бывают В-симптомы и экстранодальное поражение - кожа, кости, легкие, печень, селезенка.

Лечение этой группы пациентов осуществляется по протоколу ALCL 99 с поправками 2006 года. Существуют следующие терапевтические группы:

- группа низкого риска: стадия I, полностью резецированная
- группа стандартного риска: более чем стадия I, полностью резецированная, отсутствие поражения кожи, средостения, печени, селезенки, легких
- группа высокого риска: пациенты с любым проявлением из нижеперечисленных:
  - гистологически доказанное поражение кожи (кроме очагов над увеличенными л/у или при количестве очагов менее 5)
  - поражение средостения
  - поражение печени и/или селезенки и/или легких

Лечение для группы низкого риска – предфаза и 3 блока AM1-BM1-AM2 с метотрексатом 3 г/м<sup>2</sup> за 24 часа.

Лечение для стандартной и высокой групп риска – предфаза и 6 блоков AM1-BM1-AM2-BM2-AM3-BM3 с метотрексатом 3 г/м<sup>2</sup> без интратекального введения.

Наличие остаточной опухоли после терапии в объеме менее 30% от инициальной не рассматривается как неудача и не подразумевает каких-либо модификаций лечения.

### **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома**

Выбор терапевтической тактики при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме зависит от стадии заболевания.

При локальных формах (I-IIЕ) возможно проведение только ЛТ в дозе 50 Гр и более (ПР от 52 до 100%), однако системные рецидивы развиваются в 25-40% случаев.

Сочетание ЛТ и ХТ увеличивает длительную ОВ до 78%. Применение ЛТ в первой линии терапии (сочетание или последовательное выполнение) увеличивает общую и бессобытийную выживаемость у пациентов с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой.

Yang и коллеги в 2015 г. выполнили многоцентровое исследование риск-адаптированной терапии ранних стадий экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы: 5-летняя беспрогрессивная выживаемость у пациентов с низким риском составила: при проведении только лучевой терапии 79,2%, лучевой терапии с последующей химиотерапией 81,6%, химиотерапии с консолидацией радиотерапией – 71,5%. У пациентов с высоким риском 5-летняя БПВ составила - при проведении лучевой терапии 57,9%, выполнение лучевой терапии с последующей химиотерапией 72,8%. Таким образом, в обеих группах пациентов с ранними стадиями, преимущество имеет выполнение лучевой терапии с последующей химиотерапией, выполнение только лучевой терапии при наличии факторов неблагоприятного прогноза не рекомендовано.

К факторам риска при ранних стадиях экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы относят: возраст >60 лет, ECOG≥2, стадия II, повышение концентрации ЛДГ, первичную инфильтрацию окружающих тканей.

В случае распространенных стадий заболевания рекомендовано применение химиотерапии на основе режимов, содержащих L-аспарагиназу. Прогноз значительно отличается от ранних стадий. Применение курса SMILE у пациентов с III/IV стадиями заболевания и наличием факторов неблагоприятного прогноза позволяет достигнуть общий ответ в 78% случаев с 5-летней бессобытийной выживаемостью равной 64%.

Крайне неблагоприятными формами являются генерализованные стадии с поражением кожи, что позволяет рассматривать выполнение аллогенной трансплантации костного мозга в первой линии терапии.

Существующие в настоящее время варианты лечения:

1. лучевая терапия в самостоятельном варианте (используется при наличии противопоказаний к ХТ) в суммарных дозах- 50-60 Гр.
2. одновременная химиолучевая терапия:
  - лучевая терапия (СОД 44-54 Гр) и одновременное выполнение редуцированного (2/3) курса DeVIC; суммарно до 3 курсов ХТ;
  - лучевая терапия (СОД 44-54 Гр) и еженедельное введение цисплатина (930 мг/м<sup>2</sup>), с последующей консолидацией – 3 курса VIPD.
3. последовательная химиолучевая терапия:
  - локальные стадии – ХТ по программе VIPD с последующей лучевой терапией 45- 50 Гр;
  - стадии II-IV– SMILE (2-4 цикла) с последующей лучевой терапией 45-50 Гр;
  - распространенные стадии заболевания - рекомендована консолидация трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови при достижении частичной/полной ремиссии.
4. режимы химиотерапии, основанные на ПЭГ-аспаргиназе – используются при распространенных стадиях заболевания и не назальной форме заболевания:
  - AspaMetDex;
  - SMILE.

#### **Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома**

Одна из форм Т-клеточных лимфом, которая имеет крайне неблагоприятный прогноз. СНОР и СНОР-подобные режимы неэффективны при данной нозологии: общая выживаемость даже у пациентов, получивших трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови, составила 13 месяцев.

Выполнение трансплантации аллогенного костного мозга в первой линии терапии одно из потенциально эффективных терапевтических решений.

В качестве режима индукции ремиссии перед выполнением трансплантации костного мозга рекомендовано проведение курсов Hyper-CVAD и чередование высоких доз метотрексата (1 г/м<sup>2</sup>)/цитозара (3 г/м<sup>2</sup>), ESHAP, при возможности предпочтительно заменить антрациклиновые антибиотики на их пегилированные формы.

В отдельных случаях для снижения массы опухоли и цитопенического синдрома, которые могут мешать проведению химиотерапии, возможно выполнение спленэктомии.

#### **Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз**

Учитывая отсутствие моноклонального антитела анти-CD52 в списке зарегистрированных препаратов на территории РФ, препаратами выбора в лечении данной нозологической формы являются пуриновые аналоги – монотерапия бендамустином или химиотерапия по программе FMC. В одном исследовании применение бендамустина в дозе 70-120 мг/м<sup>2</sup> (предпочтительно

использовать максимальную дозу) в 1, 2 дни 21-дневного цикла (суммарно 6 курсов) позволило достигнуть общего ответа у 53,3% пациентов, в том числе у половины бендамустин был использован в качестве терапии спасения.

Однако, учитывая непродолжительную медиану бессобытийной выживаемости (5-12 месяцев), у пациентов, достигших ПР/ЧР, рекомендовано рассмотрение вопроса о выполнении аллогенной трансплантации костного мозга.

### **Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)**

Т/NK-клеточные лимфомы с первичным вовлечением ЖКТ встречаются редко, могут быть ассоциированы как с целиакией, так и с инфицированием вирусом Эпштейна-Барр. Как правило, характеризуются агрессивным течением и плохим прогнозом, однако существуют описания единичных случаев индолентного течения Эпштейна-Барр негативных NK-клеточных лимфом.

Одним из вариантов периферических Т-клеточных лимфом с первичным поражением ЖКТ является Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma, EATL). Частота встречаемости данного заболевания составляет 0,1-0,14/100 000 человек в год, и в среднем EATL составляет 1,4% от всех неходжкинских лимфом. Медиана возраста больных колеблется от 57 до 64 лет, заболевают преимущественно мужчины (61-64%). На момент диагностики у большинства пациентов (до 88%) неудовлетворительный соматический статус (ECOG > 1), что связано, в первую очередь, с преимущественным вовлечением тонкой кишки, частой ассоциацией с целиакией, развитием тяжелой алиментарной недостаточности, перенесенным перитонитом и интенсивным болевым синдромом.

Клинические проявления заболевания не зависят от типа лимфомы и представлены слабостью, появлением болевого синдрома в брюшной полости, анорексией, иногда клиникой перитонита вследствие перфорации кишки. Размер опухоли не зависит от предшествующего анамнеза целиакии. В 90% случаев вовлечена тонкая кишка, в 16% случаев – толстая кишка, в трети случаев – мезентерильные, парааортальные и подвздошные лимфатические узлы, в 5% – желудок. Поражение костного мозга выявляется редко. Оперативное вмешательство выполняется у 90% пациентов, так как в большинстве случаев причиной обращения к врачу является интенсивный болевой синдром в брюшной полости, имитирующий картину перфорации полового органа или кишечную непроходимость.

Стадирование EATL осуществляется так же как и при других лимфопролиферативных заболеваниях. В связи с высоким пролиферативным индексом опухолевых клеток целесообразно выполнение ПЭТ до и после завершения терапии. Ни одна из общепринятых прогностических систем, включая прогностический индекс для периферических Т-клеточных лимфом, не позволяет разделить пациентов на группы по прогнозу.

EATL прогностически неблагоприятна — применение СНОР-подобных схем терапии позволяет достигнуть 5-ти летнюю выживаемость только в 9-22% случаев, медиана бессобытийной выживаемости составляет около 7 месяцев. Эскалация терапии с использованием высоких доз метотрексата и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК) продемонстрировала высокую эффективность — общая 5-летняя выживаемость достигла 60%. Таким образом, наиболее важными прогностическими факторами являются соматический статус и возраст больного — факторы, позволяющие проводить высокодозную полихимиотерапию (ПХТ).

Хирургическое лечение неэффективно, оперативные вмешательства возможны при высоком риске обструкции, кровотечения или перфорации, и в тоже время, являются причиной задержки в начале адекватной ПХТ, особенно в случаях развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Из-за редкой встречаемости заболевания больших клинических исследований, посвященных терапии EATL, не существует. Например, китайское мультицентровое исследование выявило только 38 больных со II типом EATL за 19 лет наблюдения. В северном регионе Англии и Шотландии с 1994 по 1998 годы зарегистрировано 54 больных, а с 1998 по 2010 г. для проведения высокодозной терапии IVE-MTX рекрутировано 26 пациентов, 14 из которых была выполнена аутоТСКК. На сегодняшний день это самое большое исследование эффективности какого-либо определенного вида терапии EATL.

Применение высокодозных программ химиотерапии с консолидацией аутоТГСК показало достаточно высокие результаты при данном типе Т-клеточных лимфом — 5-летняя ОВ достигла 66%, медиана выживаемости 46 месяцев.

### **Рецидивы, резистентные формы**

Основные мировые рекомендации при рецидиве или прогрессировании заболевания — терапия в рамках клинических исследований. Решающими в выборе тактики терапии 2-й линии являются возраст, соматический статус пациента, возможность трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток. При наличии возможности в качестве режима индукции предпочтение отдают высокодозным программам (курсы с препаратами платины, гемцитабина, Dеха-BEAM).

Для CD30-позитивных Т-клеточных лимфом высокая эффективность продемонстрирована при использовании брентуксимаба ведотина — моноклонального анти-CD30 антитела, конъюгированного с монометилаурастином Е. Данный препарат применяется в качестве терапии перед выполнением трансплантации костного мозга (аутологичных или аллогенных стволовых клеток крови).

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

## **Библиография**

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th edition). Lyon: IARC Press, 2008: 285-288.
2. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Feldman AL. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014;124(9):1473-80
3. Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th edition). Lyon: IARC Press, 2008: 285-288
4. Mansoor A, Pittaluga S, Beck PL, et al. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. *Blood* 2011;117:1447-1452
5. Tanaka T, Megahed N, Takata K, et al. A case of lymphomatoid gastropathy: An indolent CD56-positive atypical gastric lymphoid proliferation, mimicking aggressive NK/T cell lymphomas. *Pathol. Res. Pract.* 2011;207:786-789
6. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115(18):3664-3670
7. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):795-803
8. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-1743
9. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*. 2000;356(9225):203-208
10. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56(10):1373-1378
11. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):413-424
12. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, et al. Whole genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1902-1911
13. Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011;118:148-155
14. Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 suppl 1):S57-S67.



15. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-292
16. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50:624–628
17. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):209-225
18. Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Strahlentherapie*. 1977; 153(4):218-221
19. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994
20. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004;103(7):2474–9
21. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2472–9
22. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphomas). *Br J Haematol*. 2011;153(4):451–85
23. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ, et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high grade B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 1996;24(1–2):121–9
24. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ, et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high grade B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 1996;24(1–2):121–9
25. Kim SJ, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Int J Hematol*. 2010;92(5):690-696
26. Cheung MM, Chan JK, Lau WH et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(1):182-190
27. Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/ T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):181-189
28. Wang ZY, Li YX, Wang WH, et al. Primary radiotherapy showed favorable outcome in treating extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Blood*. 2009;114(23):4771-4776
29. Yang Y, Zhu Y, Cao J-Z, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood*. 2015;126(12):1424-1432
30. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood*. 2012;120(15):2973-2980
31. Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM, et al. Celiac-associated lymphoma: a single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol*. 1995;21(2):123-129

32. Novakovic BJ, Novakovic S, Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep.* 2006;16(1):191-195
33. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2740-2746
34. Wohrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2004;15(11):1680-1683
35. Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG, Corazza GR. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood.* 2012;119:2458-2468
36. Tse E., Gill H., Kim S.J. et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: multicenter analysis from the Asia Lymphoma study Group. *Am J Hematol.* 2012.;87(7):663-8.
37. Falchook GS, Vega NH, Dang F, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol.* 20:1080–1085
38. Jantunen E, et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood.* 2013;121:2529-2532
39. Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2015;5:e318
40. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential immunochemotherapy of fludarabine, mitoxantron, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer.* 2013;199:2258-2267
41. Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2015;168,902-919

## Первичные кожные лимфомы

### Определение

Первичные лимфомы кожи (ЛК) представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний Т/NK- и В-клеточной природы, которые на момент постановки диагноза локализуются только в коже. Они занимают второе место по частоте среди экстранодальных неходжкинских лимфом и представляют собой отдельный клинический и гистопатологический подтип опухоли, часто отличающийся от соответствующих им нодальных аналогов не только по характеру течения и прогнозу, но и по наличию специфических хромосомных aberrаций и экспрессии различных онкогенов.

### Классификация

В 2005 году Всемирная организация здравоохранения совместно с Европейской Организацией по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) создали ВОЗ-EORTC классификацию ЛК, которая содержит наиболее полную клиническую, морфоиммунологическую и молекулярно-биологическую информацию, касающуюся первичных ЛК и нескольких лимфопролиферативных заболеваний, часто начинающихся с поражения кожи (таблица 1).

Таблица 1

ВОЗ-EORTC-классификация кожных лимфом

| <b>Т- и НК-клеточные лимфомы кожи</b>  |
|--|
| Грибовидный микоз<br>Подтипы грибовидного микоза<br>Фолликулотропный<br>Педжетоидный ретикулез<br>Синдром гранулематозной вялой кожи<br>Синдром Сезари<br>Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых<br>Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания<br>Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи<br>Лимфоматоидный папулез<br>Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома<br>Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип<br>Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная<br>Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома<br>Кожная $\gamma/\delta$ -Т-клеточная лимфома<br>Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома из клеток малых и средних размеров. |
| <b>В-клеточные лимфомы кожи</b>  |
| Первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны   |

|  |
|--|
| Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра                               |
| Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей |
| Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, другая                 |
| Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома                                   |
| <b>Гемодермии из клеток-предшественников</b>   |
| CD4+/CD56+ гемодермия (бластная NK-клеточная лимфома)                                  |

## Грибовидный микоз

Грибовидный микоз (ГМ) — первичная эпидермотропная Т-клеточная ЛК, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Термин «ГМ» в настоящее время принято использовать только для классического варианта течения болезни «Алибера-Базена», характеризующегося поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов, или для вариантов со сходным клиническим течением. Если заболевание проявляется только наличием узлов (опухолей) без предшествующих или сопутствующих им пятен и бляшек, диагноз ГМ маловероятен. ГМ обычно течет благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет или даже десятилетий. На поздних стадиях могут вовлекаться лимфатические узлы и внутренние органы.

ГМ является наиболее распространенной формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжскинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом. Заболеваемость ГМ в мире равна 6-7 случаев/10<sup>6</sup> с тенденцией к регулярному повышению в последние десятилетия. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах: в США составляет 0,46 случаев на 100 000 человек, в странах Европы колеблется от 0,26 до 1,0 на 100 000 населения (55% мужчин и 45% женщин). Более 75% ГМ диагностируется у лиц 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

#### 1. Критерии установления диагноза

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

**Клиническими симптомами**, характерными для ранних стадий ГМ, являются:

- Высыпания 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

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

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

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

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

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

## 2. Стадирование и план обследования

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

План обследования варьирует в зависимости от стадии ГМ.

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

Таблица 1

## Стадирование ГМ/СС согласно рекомендациям ISLE-EORTC

|   |          |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|----------|
| <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 лимфатических узлов, их биопсия не требуется   |          |          |          |          |
| <b>N<sub>1</sub></b> Периферические лимфатические узлы 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 лимфатические узлы 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 лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3-4 или NCI LN <sub>4</sub> , клон-позитивны или негативны |          |          |          |          |
| <b>N<sub>x</sub></b> Периферические лимфатические узлы 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/μL 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 |

### Лечение<sup>10</sup>

При назначении терапии ГМ рекомендовано соблюдать следующие принципы:

- Подходы к лечению определяются массой опухоли и скоростью прогрессии
- По возможности необходимо избегать подавления иммунного ответа
- При необходимости системного лечения предпочтительно назначение иммуномодулирующей терапии, а не химиотерапии
- Комбинированная или мультимодальная (например, сочетание системной иммуномодулирующей и наружной) терапия более эффективна, чем любая монотерапия
- Своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводит к улучшению состояния пациента
- Большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни

Наиболее важным фактором при планировании лечения и определении прогноза является установление стадии заболевания. Согласно пересмотренной для ГМ/СС TNM классификации, 4 клинических стадий ГМ принято условно разделять на ранние (IA, IB, IIA) и поздние (IIIB, III, IIIA, IIIB, IVA1, IVA2, IVB). В большинстве случаев у пациентов, у которых диагностированы ранние стадии, генерализация процесса не происходит. Средняя выживаемость для этой группы равна 12 годам. В поздних стадиях у пациентов с узлами, эритродермией, вовлечением лимфатических узлов и крови, но без поражения внутренних органов средняя выживаемость составляет 5 лет. Прогноз у пациентов с узлами (T3) хуже, чем у пациентов с эритродермией (T4). Внутренние органы при ГМ вовлекаются редко, средняя выживаемость при этом не превышает 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

<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



количества CD8+ Т-клеток в дермальном инфильтрате и/или крови также ассоциировано со снижением выживаемости.

### 1. Терапия ранних стадий (IA-IIA) ГМ

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

У пациентов с IA, IB и IIA стадиями используются следующие виды наружной терапии (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. Узкополновое ультрафиолетовое облучение (УФО) спектра В. Облучение проводится 2-3 раза в неделю, первая экспозиция должна быть не более 70% от ранее определенной минимальной эритемной дозы. Последующие экспозиции проводятся следующим образом: при отсутствии эритемы – время экспозиции увеличивается на 40%, при слабой эритеме – на 20%, при выраженной эритеме – остается тем же. Рекомендовано для пятен и тонких бляшек. Непосредственные побочные эффекты – эритема, зуд, ощущение жжения.
3. ПУВА-терапия (псорален + ультрафиолетовое облучение (УФО) спектра А). За 2 часа до облучения пациент принимает перорально 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг, начальная доза облучения зависит от типа кожи (0,25-1,0 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 более инфильтрированных элементах, фолликулярной форме ГМ. Побочные эффекты включают эритему, тошноту, зуд, фотодерматит и фотокарциногенез.
4. Локальная лучевая терапия используется у пациентов с небольшим количеством высыпаний (10-20 Гр на курс)
5. Тотальное облучение кожи (ТОК) обычно проводится пациентам с распространенными высыпаниями и может назначаться как терапия первой или второй линии больных с Т<sub>2</sub> и Т<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. 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 всего вышеперечисленного в качестве **второй линии** при ранних стадиях ГМ могут использоваться:

1. Интерферон- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) также может использоваться как препарат первой линии для IIB, III стадии 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 химиотерапией.
2. Ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC) (вориностат): назначается перорально по 400 мг ежедневно. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности.
3. Метотрексат назначают в дозах от 25 до 75 мг в неделю, можно комбинировать с IFN- $\alpha$ .

## **2. Терапия поздних стадий (IIB-IVB) ГМ**

Для лечения поздних стадий применяются:

1. Ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC). Вориностат назначается перорально по 400 мг ежедневно. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности.
2. Электронно-лучевая терапия является крайне эффективным методом лечения ГМ/СС и может применяться как при ранних, так и при поздних стадиях как терапия первой линии и при рецидивах/прогрессировании заболевания
3. Аллогенная трансплантация стволовых клеток может быть рекомендована пациентам молодого возраста в поздних стадиях заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии.
4. В качестве системной химиотерапии может применяться монотерапия циклофосфамидом или гемцитабином или режимы, применяемые для лечения нодальных лимфом: CHOP, EPOCH, CMED/ABV, пентостатин, флударабин + IFN- $\alpha$ .

## **5. Рецидивы и последующее наблюдение**

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

Больные ГМ должны проходить регулярные обследования:

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

## **6. Определение эффективности лечения**

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

### 1) Кожные покровы

**Полная ремиссия (ПР):** 100% исчезновение очагов кожного поражения.

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

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

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

**Рецидив:** появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

### 2) Лимфатические узлы

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

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

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

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

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

### 3) Висцеральные органы

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

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

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

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

**Рецидив:** вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией

4) Периферическая кровь

**Полная ремиссия:**  $B_0$

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

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

**Прогрессирование** заболевания:  $B_0 \rightarrow B_2$ ; или повышение  $>50\%$  от исходного уровня (5000 опухолевых клеток/ $\mu\text{L}$ )

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

Учитывая критерии ответа для кожи, лимфатических узлов, висцеральных органов и крови, определяется общий критерий ответа на лечение (табл. 5).

Таблица 3

Схема определения общего ответа на лечение

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

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

## Синдром Сезари

Синдром Сезари (СС) представляет собой Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся эритродермией, генерализованной лимфаденопатией и наличием в крови циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (клеток Сезари).

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

### Диагностика

#### 1. Критерии установления диагноза

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

- Отсутствие предшествующего ГМ
- Генерализованная эритродермия (диффузная эритема, покрывающая не менее 80% поверхности тела с/без шелушения)
- Наличие в крови доминантного клона Т-лимфоцитов (определяется при помощи ПЦР или Southern blot)
- Наличие одного или более следующих признаков:
  - абсолютное количество клеток Сезари в крови  $\geq 1000$  клеток/ $\text{мм}^3$
  - повышено содержание CD3+ или CD4+ клеток периферической крови с коэффициентом отношения CD4/CD8  $\geq 10$  (определяется при помощи проточной цитометрии)
  - повышено содержание CD4+ клеток периферической крови с аберрантным иммунофенотипом, включающем отсутствие экспрессии CD7 ( $\geq 40\%$  CD4+CD7- клеток) или CD26 ( $\geq 30\%$  CD4+CD26- клеток)

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

#### 2. Стадирование и план обследования

Стадирование СС проводится согласно пересмотренной TNM классификации, предложенной Международным обществом по лимфомам кожи и Европейской организацией

по изучению и лечению рака (ISCL-EORTC staging system) (табл. 2, раздел «Грибовидный микоз»). Так как для пациентов с СС характерны эритродермия (Т<sub>4</sub>) и В<sub>2</sub>–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>

### **1. Лечебная тактика**

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

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

Выбор вида терапии при СС должен базироваться на определении степени тяжести заболевания (учитываются степень инфильтрации кожи, наличие/отсутствие кожных узлов, выраженность лимфаденопатии, степень интенсивности вовлечения крови, уровень ЛДГ и лейкоцитов в периферической крови), скорости его прогрессирования и влияния на качество жизни пациента. При назначении терапии рекомендовано соблюдать те же принципы, которые лежат в основе лечения ГМ:

- Подходы к лечению определяются массой опухоли и скоростью прогрессии
- По возможности необходимо избегать подавления иммунного ответа
- При необходимости системного лечения предпочтительно назначение иммуномодулирующей терапии, а не химиотерапии
- Комбинированная или мультимодальная (например, сочетание системной иммуномодулирующей и наружной) терапия более эффективна, чем любая монотерапия
- Своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводит к улучшению состояния пациента

<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

- Большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни.

## 2. Терапия первой линии.

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

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

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

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

Таблица 4

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

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

ПУВА - псорален+ультрафиолетовое облучение спектра А

ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез

ТОК – тотальное облучение кожи

### 3. Терапия второй линии.

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

В терапии второй линии при лечении СС используются следующие препараты:

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

### 4. Поддерживающая терапия

Наружные глюкокортикостероиды используются в виде поддерживающей терапии у пациентов с СС. При длительном применении их отмена обычно ассоциирована с рецидивом заболевания. Побочные эффекты включают атрофию кожи (при длительном наружном применении) и подавление функции надпочечников и/или остеопороз (при распространенной аппликации).

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

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

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



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

## **5. Определение эффективности лечения**

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

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

Группа первичных кожных CD30+ лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) включает лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичную анапластическую CD30+ крупноклеточную лимфому кожи (АКЛК).

Лимфоматоидный папулез (ЛиП) – хроническое, рецидивирующее лимфопролиферативное заболевание кожи, которое характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов с гистологическими признаками злокачественной лимфомы.

Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи (АКЛК) – Т-клеточная опухоль, характеризующаяся быстро растущими узлами и клональной пролиферацией в коже крупных анапластических лимфоидных клеток, экспрессирующих CD30 антиген.

Группа первичных кожных CD30+ ЛПЗ является второй по частоте регистрации после грибовидного микоза и составляет 25% всех первичных лимфом кожи. Заболеваемость ЛиП и АКЛК в мире составляет 0,1-0,2 случая на 100000 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.

### **Клиническая картина**

ЛиП характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов. Количество высыпаний может варьировать от единичных до нескольких десятков (иногда сотен), характерен эволюционный полиморфизм элементов. Наиболее частая локализация – кожа туловища и проксимальных отделов конечностей. Описаны случаи появления высыпаний на ладонях и подошвах, лице, волосистой части головы и в области промежности.

Клиническая картина обычно представлена быстрорастущими бессимптомными папулами красного или синюшно-красного цвета до 2 см в диаметре, которые существуют от трех недель до нескольких месяцев, затем разрешаются бесследно или изъязвляются, оставляя после себя гиперпигментные пятна или атрофические рубчики.

Клиническая картина АКЛК обычно представлена солитарными, сгруппированными или множественными узлами (в том числе подкожными), имеющими тенденцию к изъязвлению. Наиболее частая локализация высыпаний – верхние и нижние конечности.

В большинстве случаев ЛиП характеризуется хроническим доброкачественным течением без влияния на продолжительность жизни, однако пациенты с ЛиП имеют высокий риск

развития вторичных кожных или нодальных лимфопролиферативных заболеваний, включая грибовидный микоз, сочетание ЛиП и ГМ, кожную или нодальную анапластическую крупноклеточную лимфому и лимфому Ходжкина. Эти ЛиП-ассоциированные лимфомы развиваются в 4-25% случаев у пациентов с ЛиП и могут предшествовать, возникать одновременно или после начала ЛиП, что необходимо учитывать в процессе установления диагноза.

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

На настоящий момент остается открытым вопрос, могут ли при ЛиП поражаться лимфатические узлы и висцеральные органы. Возникновение CD30+ лимфопролиферативного процесса в лимфатических узлах и висцеральных органах рекомендовано расценивать, как ассоциированную с ЛиП вторичную анапластическую крупноклеточную лимфому.

### **Диагностика**

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

Таблица 5

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 лимфатических узлов, их биопсия не требуется  |
| <b>N<sub>1</sub></b>      | Поражение 1 группы периферических лимфатических узлов, дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний   |
| <b>N<sub>2</sub></b>      | Поражение 2 или более групп периферических лимфатических узлов, или поражение любых периферических лимфатических узлов, не дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний |
| <b>N<sub>3</sub></b>      | Поражение медиастинальных и\или абдоминальных лимфатических узлов  |
| <b>Внутренние органы</b>  |  |
| <b>M<sub>0</sub></b>      | Нет вовлечения внутренних органов  |
| <b>M<sub>1</sub></b>      | Вовлечение внутренних органов (с морфологическим подтверждением)   |

Для диагностики Лип используются следующие диагностические критерии:

### 1. Клинические критерии

- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (под самопроизвольным разрешением понимают спонтанную регрессию каждого индивидуального элемента в течение недель или месяцев, независимо от появления новых высыпаний). В некоторых случаях папулезные элементы могут развиваться в быстро растущие некротические язвы диаметром 1-4 см, которые самостоятельно разрешаются с образованием рубца (Лип тип E).

- В случае одновременного развития Лип и ГМ клиническая картина Лип будет сопровождаться появлением пятен, бляшек и узлов (в зависимости от стадии ГМ)

## **2. Гистологические критерии**

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

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

## **3. Иммуногистохимические критерии**

- В большинстве случаев CD30+ опухолевые клетки экспрессируют CD4, реже могут наблюдаться CD8+ или CD56+ фенотипы
- Т-клеточно-ассоциированные антигены (CD45RO) экспрессируются с вариабельной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5)
- Необходимо учитывать, что крупные атипично выглядящие CD30+ клетки могут встречаться при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях

Для диагностики АКЛК используются следующие диагностические критерии:

### **1. Клинические критерии**

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

### **2. Гистологические критерии:**

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

### **3. Иммуногистохимические критерии:**

- экспрессия CD30 должна обнаруживаться не менее чем на 75% опухолевых клеток
- в большинстве случаев опухолевые клетки экспрессируют CD4 или CD8 антигены с 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 транслокация t(2;5) обычно отсутствуют при АКЛК

### **Стадирование и план обследования**

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

План обследования пациентов с CD30+ ЛПЗ включает:

1. Тщательный сбор анамнеза
  - рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (для ЛиП)
  - предшествующие или сопутствующие лимфопролиферативные заболевания (болезнь Ходжкина, нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ГМ)
  - В-симптомы (повышение температуры тела  $> 38^{\circ}$ , проливные ночные поты, потеря веса более 10% за последние 6 месяцев)
2. Физикальный осмотр
  - количество и размер высыпаний (наличие пятен и бляшек указывает на возможную ассоциацию с ГМ)
  - определение увеличенных лимфатических узлов и органов
3. Лабораторные исследования
  - клинический и биохимический анализы крови (включая ЛДГ)
4. Радиологическое обследование
  - ЛиП: рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, или компьютерная томография (для пациентов с отсутствием увеличенных л/у, гепатоспленомегалии и В-симптомов)
  - АКЛК: компьютерная томография с контрастированием (грудная клетка, брюшная полость, малый таз).

## 5. Биопсия кожи

- гистологическое и иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, ALK-1, EMA, CLA, CD56, TIA-1, granzim B, perforin)

## 6. Биопсия лимфатического узла (при увеличении &gt; 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 лимфатических узлов

**Определение эффективности лечения**

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

**1. Кожа****А. ЛиП:**

**Полная ремиссия (ПР):** 100% разрешения высыпаний.

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

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

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

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

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

**В: АКЛК:**

**ПР:** 100% разрешения высыпаний.

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

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

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

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

**2. Лимфатические узлы**

**ПР:** все лимфатические узлы <1,5 см в наибольшем диаметре или гистологически негативные. Кроме того, лимфатические узлы, 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  $\geq 50\%$  СПР (сумма произведений максимального продольного размера  $\times$  максимальный поперечный размер каждого пораженного л/у) и отсутствие новых л/у >1,5 см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси.

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

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

**Рецидив:** появление новых гистологически доказанных л/у >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:**  $\geq 50\%$  регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов.

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

**Прогрессирование** заболевания: >50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от максимального уменьшения у пациентов в ЧР.

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

### 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 благоприятный 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 применяется ПУВА-терапия (см. главу «Грибовидный микоз») и лечение малыми 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 полная ремиссия достигается редко, после прекращения лечения (или снижения дозы) быстро возникают рецидивы. Из-за склонности Лип к рецидивированию может потребоваться поддерживающая терапия для контроля течения заболевания. При этом необходимо учитывать, что длительное применение ПУВА-терапии может привести к повышенному риску возникновения рака кожи, метотрексата – к развитию фиброза печени.

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

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

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

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

<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

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

### **Библиография**

1. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713-1722
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785
3. Белоусова И.Э., Казаков Д.В., Криволапов Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению первичных лимфом кожи на основе новой ВОЗ-EORTC классификации. Т-клеточные лимфомы кожи. *Архив патологии*. 2007;69(5):11-17
4. Lutzner M, Edelson R, Schein P, et al: Cutaneous T-cell lymphomas: The Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Ann Intern Med*. 1975;83:534-552
5. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):1053-63
6. Братцева Е.В., Ротанов С.В. Современные подходы к диагностике грибовидного микоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;6:16-22
7. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2005;115(4):798-812
8. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, et al. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):782-90
9. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(4):436-42.
10. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):283-7
11. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):215-9
12. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):191-7
13. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(6):716-21
14. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol*. 2005;141(3):305-11
15. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):347-54
16. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(2 Suppl 1):18-23

17. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control*. 2007;14(2):102-11
18. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther*. 2006;19(5):264-71
19. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):311-21
20. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):873-8
21. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007;109(1):31-9
22. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3109-15
23. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(6):412-6
24. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, et al. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(8):982-90
25. Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4492-9
26. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53
27. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumor stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(6):542-544
28. Akpek G, Koh HK, Bogen S, O'Hara C, Foss FM. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 1999;86(7):1368-1376
29. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):35-49
30. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003;98(5):993-1001
31. Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, et al. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer*. 2004;100(2):342-349
32. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol*. 1994;12(10):2051-2059

33. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2001;144(5):1010-1015
34. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2603-2606
35. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2598-607
36. Kempf W, Willemze R, Jaffe ES, et al. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. In: LeBoit P, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2006;179-181.
37. Ralfkiaer E, Willemze R, Paulli M, Kadin ME. Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed)*. Lyon, France: IARC Press; 2008;300-301.
38. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
39. Guitart J, Querfeld C. Cutaneous CD30 lymphoproliferative disorders and similar conditions: a clinical and pathologic prospective on a complex issue. *Semin Diagn Pathol*. 2009;26(3):131-140.
40. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479-484.
41. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the longterm follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95(12):3653-3661.
42. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, et al. CD30+cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(6):1049-1058.
43. Wantzin GL, Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 1982; 107(6):687-690.
44. Lange Wantzin G, Thomsen K. Methotrexate in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 1984; 111(1):93-95.
45. Fujita H, Nagatani T, Miyazawa M, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma successfully treated with low-dose oral methotrexate. *Eur J Dermatol*. 2008;18(3):360-361.

## Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией

Больные ВИЧ-инфекцией относятся к группе повышенного риска развития злокачественных опухолей, в том числе лимфом. Риск развития неходжкинских лимфом у больных ВИЧ-инфекцией в 1011,8 раз выше, чем в общей популяции, лимфомы Ходжкина – в 34,3 раза. Антитретровирусная терапия (АРТ) в значительной степени влияет на риск развития у них оппортунистических заболеваний, в том числе злокачественных опухолей, и привела к значительному снижению заболеваемости саркомой Капоши и неходжкинскими лимфомами у пациентов, инфицированных ВИЧ, что связано с высокой ассоциацией этих опухолей с уровнем CD4-лимфоцитов. Однако заболеваемость другими видами злокачественных опухолей, напрямую не связанных с уровнем CD4-лимфоцитов, таких, как лимфома Ходжкина, выросла. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention), благодаря внедрению АРТ после 1996 года значительно снизилась летальность, непосредственно связанная с ВИЧ-инфекцией, при этом летальность, ассоциированная со злокачественными опухолями, заняла второе место после случайных причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов. Таким образом, проблемы онкологии у пациентов с ВИЧ со временем становятся все более актуальным, и пациенты, инфицированные ВИЧ, все чаще попадают в поле зрения онкологов и гематологов.

### Эпидемиология

ВИЧ-ассоциированные лимфомы, согласно классификации опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г., – это лимфомы, возникающие у больных ВИЧ-инфекцией. Лимфомы составляют 42% от всех злокачественных опухолей у ВИЧ-инфицированных пациентов: неходжкинские лимфомы – 39%, лимфома Ходжкина – 3%. ВИЧ-ассоциированные лимфомы преимущественно встречаются у молодых пациентов в возрасте от 25 до 55 лет, с медианой 38 лет. Чаще диагностируют агрессивные В-клеточные лимфомы: диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), лимфому Беркитта. Реже встречаются плазмобластная лимфома, лимфома Ходжкина, Т-клеточные лимфомы, первичная лимфома серозных полостей.

В соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10), выделяют семь вариантов исходов ВИЧ-инфекции в злокачественную опухоль, кодирующиеся кодом ВИЧ-инфекции – B21. МКБ-10 представлена в таблице 1. Классификация злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ВОЗ 2008 г. выделяет пять наиболее часто встречающихся лимфом: лимфома Беркитта, диффузная В-клеточная крупноклеточная, в том числе лимфомы ЦНС, первичная лимфома серозных полостей, плазмобластная лимфома, лимфома Ходжкина. Также дается определение ВИЧ-ассоциированных лимфом – это лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов, без уточнения обязательных условий ассоциации с ВИЧ. Эти лимфомы описаны в разделе лимфопролиферативные заболевания, связанные с иммунодефицитом. У ВИЧ-ассоциированных лимфом нет специального собственного онкологического кода (ICD-O), кодирование проводится в соответствии с кодом онкологического заболевания.

Таблица 1.

## МКБ-10 ВИЧ с исходом в злокачественную опухоль.

|       |  |
|-------|--|
| B21   | ВИЧ-инфекция с исходом в злокачественную опухоль                                       |
| B21.0 | ВИЧ-инфекция с исходом в саркому Капоши  |
| B21.1 | ВИЧ-инфекция с исходом в лимфому Беркитта  |
| B21.2 | ВИЧ-инфекция с исходом в другой тип неходжкинской лимфомы                              |
| B21.3 | ВИЧ-инфекция с исходом в другую злокачественную опухоль лимфоидной, кроветворной ткани |
| B21.7 | ВИЧ-инфекция с исходом в множественные злокачественные опухоли                         |
| B21.8 | ВИЧ-инфекция с исходом в другие злокачественные опухоли                                |
| B21.9 | ВИЧ-инфекция с исходом в неуточненную злокачественную опухоль                          |

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

**Диагностика****1. Критерии установления диагноза, стадирование**

Диагноз лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией устанавливается по тем же критериям, что и у неинфицированных ВИЧ пациентов. Стадия заболевания определяется на основании принятой для данного варианта лимфомы системы стадирования (Ann Arbor для ДВКЛ, ЛХ, плазмобластной лимфомы, Murphy для лимфомы Беркитта и т.д.). При формулировке диагноза, кроме стандартного развернутого диагноза лимфомы, должен быть сформулирован диагноз ВИЧ-инфекции, включая указание на стадию и фазу ВИЧ-инфекции, вторичные и сопутствующие заболевания в соответствии с действующими рекомендациями по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Рекомендуется также указать последние результаты исследований количества CD4+ лимфоцитов, вирусной нагрузки, проводится ли АРТ, и если «да», то по какой схеме.

Таблица 2.

## Основные варианты лимфом, встречающиеся у пациентов с ВИЧ-инфекцией

| Лимфома   | Характеристика   | Код МКБ                                 | Классификация (стадирование) |
|---|--|---|------------------------------|
| Диффузная В-крупноклеточная лимфома   | Составляет 60% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Связана с низким уровнем CD4-лимфоцитов. АРТ снижает частоту развития на ~50%.                            | C83.3                                   | Ann Arbor                    |
| Лимфома Беркитта  | Составляет 30% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Не зависит от уровня CD4-лимфоцитов. АРТ мало влияет на частоту развития.                                 | C83.7                                   | S.B. Murphy                  |
| Периферическая Т-клеточная лимфома  | Составляет 5% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Неблагоприятный прогноз.   | C 84                                    | Ann Arbor                    |
| Плазмобластная лимфома  | Системная составляет 2% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Локальное поражение полости рта составляет 2% от всех лимфом у ВИЧ.                              | C85                                     | Ann Arbor                    |
| Первичная лимфома серозных полостей, первичная лимфома ЦНС  | Редко встречается у пациентов на фоне АРТ, составляет 1% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Значительная ассоциация с HHV-8 и ЭБВ. Неблагоприятный прогноз. | C83.8/<br>C83.7                         | Не стадируется               |
| Лимфома Ходжкина<br>— Лимфоидное преобладание<br>— Нодулярный склероз<br>— Смешанно-клеточный вариант<br>— Лимфоидное истощение | Частота встречаемости в сравнении с другими лимфомами возрастает на фоне АРТ. Смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение часто встречаются.               | C81<br>C81.0<br>C81.1<br>C81.2<br>C81.3 | Ann Arbor                    |

В России используется отечественная классификация ВИЧ-инфекции, утвержденная Приказом Минздравсоцразвития России в 2006 г. Стадия и фаза заболевания в этой классификации устанавливаются только на основании клинических проявлений (наличие вторичных заболеваний). Уровень ВН или CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания.

**1. Стадия инкубации.**

**2. Стадия первичных проявлений.**

**2А. Бессимптомная.**

**2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.**

**2В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.**

**3. Субклиническая стадия.**

**4. Стадия вторичных заболеваний.**

**4А.** Потеря массы тела < 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы:

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

**4Б.** Потеря массы тела > 10%; необъяснимые диарея или лихорадка более 1 мес; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай:

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

**4В.** Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы;

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

**5. Терминальная.**

Характеристика стадий ВИЧ-инфекции и рекомендации по их установлению приведены в Национальных рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол).

## **2. Обследование**

Помимо стандартного обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями, включая ПЭТ, больным с ВИЧ-инфекцией целесообразно выполнять ряд дополнительных исследований, необходимых для определения стадии ВИЧ-инфекции, диагностики связанных с ней заболеваний, для определения выраженности иммунодефицита и эффективности АРТ, если она проводится. Данные исследования проводятся в соответствии с действующими



рекомендациями (протоколами) лечения больных ВИЧ-инфекцией. Наибольшее значение для определения тактики ведения пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции имеет определение количества CD4 лимфоцитов в крови и количества копий РНК ВИЧ в сыворотке крови (вирусная нагрузка).

Для более точной диагностики ВИЧ-инфекции, связанных с ней заболеваний и проведения их лечения рекомендуется консультация инфекциониста «Центра СПИД».

Для определения прогноза общей выживаемости пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами может быть использована шкала международного прогностического индекса, адаптированного по возрасту (aaIPI), при ВИЧ-ассоциированных лимфомах (ARL-IPI).

Таблица 3.

Шкала международного прогностического индекса, адаптированного по возрасту (aaIPI), при ВИЧ-ассоциированных лимфомах (ARL-IPI).

| Шкала                                   | Факторы                              | Баллы                              |                                    |         |     |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------|-----|
|   |                                      | 0                                  | 1                                  | 2       | 3   |
| ВИЧ-шкала [HIV-score]                   | Уровень CD4+ лимфоцитов (клеток/мкл) | ≥500                               | 200-499                            | 50-199  | <50 |
|   | ВИЧ-вирусная нагрузка (копий/мл)     | <400                               | 400-9,999                          | ≥10,000 | -   |
|   | СПИД в анамнезе                      | нет                                | да                                 | -       | -   |
| МПИ, адаптированный по возрасту [aaIPI] | ECOG статус                          | 0-1                                | ≥2                                 | -       | -   |
|   | Стадия лимфомы                       | 0, I, II                           | III, IV                            | -       | -   |
|   | ЛДГ                                  | норма                              | выше нормы                         | -       | -   |
| Экстранодальные поражения [ENS]         |                                      | 0                                  | 1                                  | 2       | ≥3  |
| ARL-IPI (0-15)                          | Формула расчетов                     | ([aaIPI]x2)+[ENS]+[HIV-score]=0-15 |                                    |         |     |
| Группы риска ARL-IPI                    |                                      | баллы                              | Прогноз общей выживаемости (5 лет) |         |     |
| Низкий риск                             |                                      | 0-6                                | 75%                                |         |     |
| Промежуточный риск                      |                                      | 7-10                               | 52%                                |         |     |
| Высокий риск                            |                                      | 11-15                              | 42%                                |         |     |

#### Общие принципы терапии лимфом на фоне ВИЧ-инфекции

- Выявление лимфомы на фоне ВИЧ является самостоятельным показанием для назначения АРТ вне зависимости от количества CD4+ лимфоцитов.
- Вопрос об очередности начала АРТ и ПХТ решается в индивидуальном порядке. Предпочтительно, чтобы ПХТ начиналась на фоне стабильно проводимой АРТ, но при срочных показаниях к началу ПХТ у пациента, не получающего АРТ, рекомендуется назначение ПХТ с присоединением к нему АРТ в течение ближайших недель. Одновременного назначения АРТ и ПХТ рекомендуется избегать, так как при развитии побочных эффектов будет сложно установить с чем они связаны.
- Схемы ПХТ на фоне применения АРТ, включая использование моноклональных антител, дозы цитостатиков и продолжительность межкурсовых интервалов у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами не отличаются от таковых в общей популяции больных.
- Возможность применения ритуксимаба у больных ВИЧ-инфекцией зависит от количества у больного CD4+ клеток. При уровне CD4+ клеток более 50/мкл риск развития нежелательных явлений не повышается. При снижении уровня CD4+ клеток <50/мкл риск развития инфекционных осложнений с высокой летальностью значительно увеличивается и существуют рекомендации ритуксимаб в таких случаях не применять. Если ритуксимаб не был назначен во время первого курса ПХТ, при отсутствии тяжелых осложнений рекомендовано проводить второй курс ПХТ с ритуксимабом. При применении у больных ВИЧ-инфекцией ритуксимаба назначается химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии триметопримом/сульфаметаксазоном.
- Использование Г-КСФ обязательно у всех ВИЧ-инфицированных больных лимфомами, получающих ПХТ. Введение Г-КСФ начинают через 24-48 часов после завершения ПХТ и продолжают в течение всего периода нейтропении.
- Больным ВИЧ-инфекцией, получающим ПХТ, помимо плановых обследований, предусмотренных протоколом лечения лимфопролиферативных заболеваний, должны проводиться плановые обследования, предусмотренные протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией.
- При сочетании туберкулёза, лимфомы и ВИЧ-инфекции вопрос об очередности назначения АРТ, ПХТ и противотуберкулезной терапии определяется в индивидуальном порядке в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов, тяжести течения туберкулеза и лимфомы. Для решения этого вопроса рекомендуется проведение консилиума с участием инфекциониста, гематоонколога и фтизиатра.
- Гепатиты и лимфомы, связанные с ВИЧ: больным с лимфомой и ВИЧ, у которых имеется хронический гепатит В, при назначении АРТ используются схемы, включающие в качестве нуклеозидной основы препараты, действующие на ВГВ (тенофовир+ламивудин или тенофовир+эмтрицитабин). Для решения вопроса о назначении лечения ХГС необходима консультация инфекциониста. Выявление вирусных гепатитов не является основанием для отказа от проведения ПХТ с ритуксимабом.
- Сопроводительная терапия включает в себя профилактику пневмоцистной пневмонии (ко-тримоксазол) – 480 мг/сут в течение всего периода химиотерапии и до увеличения CD4+ клеток >200/мкл; профилактики инфицирования *Mycobacterium avium* при количестве CD4<100 кл/мкл (азитромицин 1250 мг в неделю или кларитромицин

ежедневно по 500 мг 2 раза в сутки); деконтаминацию кишечника в период нейтропении препаратами из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и т.д.). Профилактика грибковых инфекций включает в себя назначение препаратов из группы азолов в течение всего периода химиотерапии. При использовании азоловых антимикотиков должен соблюдаться 24-часовой интервал с химиопрепаратами, действующими через систему цитохрома P450, гена CYP3A4, кодирующего одноименный белок. У пациентов с герпетическими инфекциями, вызванными ВПГ-1 или ВПГ-2, лечение рецидивов проводят короткими (5 дней) курсами противогерпетических препаратов (ацикловир, валацикловир, фамацикловир). При частых рецидивах следует рассмотреть вопрос о проведении длительной ежедневной противовирусной терапии (например, валацикловир 500 - 1000 мг 1 раз в сутки). У пациентов с наличием ДНК ЦМВ в крови и количеством CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл на фоне приема АРТ целесообразно назначение валганцикловира (900 мг 1 раз в сутки) для профилактики манифестации ЦМВ-инфекции. Длительность приема валганцикловира составляет не менее месяца.

При подборе схем АРТ и ПХТ конкретному пациенту необходимо учитывать возможность взаимодействия антиретровирусных препаратов и препаратов, применяемых для лечения лимфом. Вопрос о выборе конкретных схем рекомендуется решать совместно онкогематологом и инфекционистом. При этом, как правило, схема антиретровирусной терапии подстраивается под схему ПХТ. Принципы формирования схем АРТ (нуклеозидная основа, третий препарат) не отличаются от таковых у больных ВИЧ-инфекцией без лимфом. В случае необходимости могут использоваться нестандартные схемы.

Таблица 4.

Лекарственное взаимодействие препаратов для проведения АРТ и ПХТ

| Схемы противоопухолевой терапии | Препарат АРТ совместим с учетом лекарственных взаимодействий | Препарат АРТ может потребовать тщательного мониторинга, изменения дозы препарата или времени введения | Препарат АРТ не совместим с учетом лекарственных |
|---------------------------------|--|---|--|
|---------------------------------|--|---|--|

|            |  | (требуется согласования с инфекционистами)   | взаимодействи<br>й |
|------------|--|--|--------------------|
| СНОР       | Абакавир<br>Долутегравир<br>Ламивудин<br>Мораверок<br>Ралтегравин<br>Тенофовир<br>Эмтрицитабин   | Атазанавир<br>Дарунавир<br>Диданозин<br>Зидовудин<br>Индинавир<br>Лопинавир<br>Нелфинавир<br>Ритонавир<br>Ставудин (с осторожностью,<br>усиливает нейротоксичность<br>виналколоидов) Невирапин<br>Фосампренавир<br>Этраверин<br>Эфавиренз                                  |                    |
| ЕРОСН      | Абакавир<br>Долутегравир<br>Ламивудин<br>Мораверок<br>Ралтегравин<br>Тенофовир<br>Эмтрицитабин   | Атазанавир<br>Дарунавир<br>Диданозин<br>Зидовудин<br>Индинавир<br>Лопинавир<br>Нелфинавир<br>Ритонавир<br>Ставудин (с осторожностью,<br>усиливает нейротоксичность<br>виналколоидов) невирапин<br>(вирамун, невирапин, неврпин)<br>Фосампренавир<br>Этраверин<br>Эфавиренз |                    |
| Ритуксимаб | Абакавир<br>Атазанавир<br>Дарунавир<br>Диданозин<br>Долутегравир<br>Индинавир<br>Лопинавир<br>Мораверок<br>Невирапин<br>Нелфинавир<br>Ралтегравин<br>Ритонавир | Зидовудин  |                    |

|            |  |  |  |
|------------|--|--|--|
|            | Ставудин<br>Тенофовир<br>Ламивудин<br>Фосампренавир<br>Экстраверин<br>Эмтрицитабин<br>Эфавиренз            |  |  |
| Бортезомиб | Абакавир<br>Долутегравир<br>Ламивудин<br>Мораверок<br>Ралтегравир<br>Ставудин<br>Тенофовир<br>Эмтрицитабин | Атазанавир<br>Дарунавир<br>Диданозин<br>Зидовудин)<br>Индинавир<br>Лопинавир<br>Нелфинавир<br>Ритонавир<br>Ставудин (с осторожностью,<br>усиливает нейротоксичность<br>виналколоидов) Невирапин<br>Фосампренавир<br>Этраверин<br>Эфавиренз   |  |
| ABVD       | Абакавир<br>Ламивудин<br>Эмтрицитабин  | Атазанавир<br>Дарунавир<br>Диданозин<br>Долутегравир<br>Зидовудин<br>Индинавир<br>Лопинавир<br>Мораверок<br>Нелфинавир<br>Ралтегравин<br>Ритонавир<br>Ставудин (с осторожностью,<br>усиливает нейротоксичность<br>виналколоидов) Невирапин<br>Тенофовир<br>Этраверин<br>Фосампренавир<br>Эфавиренз |  |
| BEACOPP    | Абакавир<br>Долутегравир<br>Ламивудин  | Атазанавир<br>Дарунавир<br>Диданозин   |  |

|      |  |   |  |
|------|--|---|--|
|      | Мораверок<br>Ралтегравир<br>Ставудин<br>Тенофовир<br>Эмтрицитабин  | Зидовудин<br>Индинавир<br>Лопинавир<br>Нелфинавир<br>Ритонавир<br>Ставудин (с осторожностью,<br>усиливает нейротоксичность<br>виалколоидов) невирапин<br>(вирамун, невирапин, неврпин)<br>Фосампренавир<br>Этраверин<br>Эфавиренз |  |
| ДНАР | Абакавир<br>Атазанавир<br>Дарунавир<br>Диданозин<br>Долутегравир<br>Зидовудин<br>Индинавир<br>Лопинавир<br>Мораверок<br>Невирапин<br>Нелфинавир<br>Ралтегравин<br>Ритонавир<br>Фосампренавир<br>Экстраверин<br>Эфавиренз | Ламивудин<br>Ставудин<br>Тенофовир<br>Эмтрицитабин  |  |

Как видно из таблицы, наиболее трудно подобрать АРТ при применении схемы АВВД. Подбор схемы АРТ только из препаратов, не имеющих взаимодействия с препаратами схемы лечения лимфомы, невозможно.

### **Лечение неходжкинских лимфом**

Выбор ПХТ зависит от иммуногистохимического варианта лимфомы и состояния больного. В большинстве случаев предпочтительные режимы лечения у больных ВИЧ-инфекцией как в первой линии, так и при рецидивах не отличаются от стандартных режимов, рекомендуемых для данного варианта лимфомы.

При агрессивных лимфомах (лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома) у соматически сохранных больных отдается предпочтение более интенсивным программам лечения. При ЛБ проводят лечение по программам R-CDE, CODOX-M/IVAC (modified)±R, R-DA-EPOCH, R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04-Р.

Для плазмобластной лимфомы ПХТ по программе CHOP является малоэффективной; наиболее целесообразны протоколы CODOX-M/IVAC (модифицированный), Hyper-CVAD, DA-EPOCH.

При ДВКЛ, лимфоме серозных полостей, лимфоме, ассоциированной с болезнью Кастлемана, предпочтительна иммунотерапия по программе R-DA-EPOCH, возможно проведение курсов по протоколам R-CHOP, R-CDE. Всем больным с лимфомами проводят профилактику нейтропении интратекальным введением трёх препаратов (цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) 1 раз в курс.

Диагностика и лечение первичных лимфом ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией осуществляется по стандартным протоколам терапии первичных лимфом ЦНС (ПЛЦНС). Пациентам с плохим соматическим статусом (ECOG 3-4) возможно проведение курса высоких доз метотрексата. При невозможности назначения химиотерапии целесообразно проведение лучевой или паллиативной терапии.

### **Лечение лимфомы Ходжкина**

Лечение пациентов с ЛХ на фоне ВИЧ должно быть стандартным, как в общей популяции пациентов без ВИЧ. Но имеется ряд особенностей, которые следует учитывать при планировании лечения.

При стадировании лимфомы Ходжкина следует учесть факт, получал ли пациент АРТ. Если АРТ не была назначена ранее, и общее состояние пациента позволяет отсрочить начало ПХТ, следует сначала назначить АРТ в течение не менее двух недель. Проводить стадирование лимфомы Ходжкина следует непосредственно перед началом ПХТ, так как на фоне АРТ может измениться количество увеличенных лимфоузлов, и стадия лимфомы может быть пересмотрена.

Прогноз у пациентов с лимфомой Ходжкина не отличается от общей популяции, следует использовать прогностические шкалы, как у общей популяции пациентов: GHSG, EORTC/GELA и т.д.

Пациентам с ВИЧ и лимфомой Ходжкина следует избегать назначения схемы BEACOPP как стартовой терапии, что и риск-адаптированной эскалации. Рекомендовано проведение ABVD химиотерапии, количество циклов определяется стадией и прогнозом (4-6 курсов). Хотя подбор схемы АРТ при этом наиболее сложен.

Протокол BEACOPP в общей популяции пациентов без ВИЧ продемонстрировал большую токсичность. Чаще были зарегистрированы снижение доз и задержки начала очередного курса, а также летальность, связанная с лечением (составила 7%). Особенно значимо для пациентов с ВИЧ, где вероятность развития осложнений выше, чем в общей популяции. Оценка эффективности терапии должна проводиться в соответствии с общими рекомендациями.

### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомами и ВИЧ**

Лечение рецидивов и резистентных форм лимфом у пациентов с лимфомами и ВИЧ должно быть проведено в соответствии рекомендациям у пациентов без ВИЧ. Стандартом терапии второй линии является циторедуктивная ПХТ с обязательным проведением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При диагностике рецидива или недостаточной эффективности первой линии терапии следует связаться с центром, где планируется проведение ауто-ТГСК, для совместного планирования второй линии терапии, чтобы избежать перерыва между ПХТ второй линии и ауто-ТГСК. Своевременное проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК является обязательным условием успешной терапии рецидивов или резистентных форм лимфом.

Лечение рецидива после ауто-ТГСК может включать новые препараты для лечения лимфом в рамках клинических исследований или апробации, как у популяции без ВИЧ, или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Эффективность и безопасность ауто-ТГСК у пациентов с ВИЧ и лимфомами была продемонстрирована в серии исследований. Результаты лечения не отличаются от таковых у пациентов без ВИЧ. Алло-ТГСК также является безопасной процедурой для пациентов с ВИЧ-инфекцией и несет потенциал излечения не только от злокачественной опухоли, но и от ВИЧ-инфекции.

### **Библиография**

1. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.)  
[http://arvt.ru/sites/default/files/WHO\\_Europ\\_clinical\\_protocols\\_4\\_2013.pdf](http://arvt.ru/sites/default/files/WHO_Europ_clinical_protocols_4_2013.pdf)
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол). Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы. №6 приложение, 2015, 76 с.
3. Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.А. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Российское общество фтизиатров. М. ООО Издательство «Триада», 2014 54 с.
4. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.



5. Hoffmann C., Rocktron J.K. HIV 2015/2016. 2015, Medizin focus verlag, Hamburg, 756 p.  
<http://www.hibook.com>
6. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). April 9, 2015.  
<http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>
7. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines, version 8.0, oct. 2015  
<http://www.eacsociety.org>.
8. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. World Health Organization, July 2014. <http://www.who.int>
9. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - Recommendations for a public health approach - Second edition WHO. June 2016ю <http://www.who.int/hiv>
10. Petrich AM, Sparano JA, Parekh S. Paradigms and controversies in the treatment of HIV-related Burkitt lymphoma. Adv Hematol. 2012;403648
11. Rodrigo JA, Hicks LK, Cheung MC, et al. HIV-Associated Burkitt lymphoma: good efficacy and tolerance of intensive chemotherapy including CODOX-M/IVAC with or without rituximab in the HAART Era. Adv Hematol. 2012;735392
12. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. Blood. 2012;119(14):3245-3255
13. Ota Y, Hishima T, Mochizuki M et al. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. Cancer Med. 2014;3(1):143-153
14. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. Cancer. 2003;98(6):1196-205
15. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol. 2011;22(8):1859-64
16. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(20):1915-25
17. Little RF, Pittaluga S, Grant N. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood. 2003;101(12):4653-9
18. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2012;118(16):3977-83
19. Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. J Neurooncol. 2011;101(2):257-65
20. Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated

- with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2383-9
21. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1491-500
  22. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al. AIDS Malignancy Consortium. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;115(15):3008-16
  23. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*. 2005;105(5):1891-7
  24. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone, and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer*. 2002;94:1492-1499
  25. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106(5):1538-43
  26. Информационный бюллетень №40 Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Москва 2015.  
[http://www.hivrussia.org/files/bul\\_40.pdf](http://www.hivrussia.org/files/bul_40.pdf)
  27. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59–67
  28. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006;20:1645–54
  29. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *International Journal of Cancer*. 2008;123(1):187–194
  30. Simard EP, Pfeiffer R.M., Engels E.A. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1337–1345
  31. Shiels M, Pfeiffer R, Gail M, et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:753–762
  32. Patel P, et al. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med*. 2008;148(10):728-736.
  33. Swerdlow SH, Jaffe ES. International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008
  34. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. A new prognostic score for AIDS-related lymphoma in the rituximab era. *Haematologica*. 2014;99:1731–1737
  35. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4117-4123

36. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al. Limited prognostic value of the International Prognostic Score in advanced stage human immunodeficiency virus infection-related Hodgkin lymphoma treated with the doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine regimen. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(10):1718-1720
37. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4111-4116
38. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(5):444-450
39. Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, et al. Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2390-2396
40. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al; NCIC Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408
41. Uldrick TS, Little RF. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015; 125: 1226–1235
42. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood*. 2005;105:874–878
43. Balsalobre P, Díez-Martín JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2192–2198
44. Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009;114:1306–1313
45. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV– non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(23):6011–6014
46. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, et al. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(9):1302–1308
47. Hamnadani M, Baiocchi R, Lin T et al. Feasibility of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (ALLO-SCT) following reduced intensity conditioning (RIC) in HIV+ patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:Abstract 314
48. Afanasyev B, Popova M, Bondarenko S, et al. Saint-Petersburg experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and human immunodeficiency virus. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2015;4:No.1-2
49. Hütter G, Zaia JA. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011;163:284–295

50. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ, et al. Long-Term Reduction in Peripheral Blood HIV Type 1 Reservoirs Following Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation. *JID*. 2013;207:1694–702
51. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360:692–8
52. Hütter G, Thiel E. Allogeneic transplantation of CCR5 deficient progenitor cells in a patient with HIV infection – an update after 3 years and the search for patient. *AIDS*. 2011;25:273–4

## **Неходжкинские лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С**

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

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

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

### **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 хроническим гепатитом С (HCV РНК+ в крови) перед началом химиотерапии необходимо определить тяжесть поражения печени (оценить активность печеночного процесса и стадию фиброза), а также исключить другие причины поражения печени.

У больных лимфомой маргинальной зоны селезенки, ассоциированной с гепатитом С, противоопухолевый эффект может быть достигнут при проведении только противовирусной терапии. В этой группе больных в качестве индукционной терапии может быть назначен интерферон-α без добавления химиотерапии. В настоящее время основу лечения хронического гепатита С составляют препараты прямого противовирусного действия (ингибиторы протеазы и полимеразы HCV), которые отличаются высокой эффективностью (в пределах 90-95%), хорошим профилем безопасности, удобным режимом дозирования (как правило, 1-2 таблетки в сутки в течение 12 недель). Уже отмечен опыт их успешного применения у больных лимфомой, в том числе, ассоциированной с HCV.

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

Существуют данные, что у больных, инфицированных HCV и получающих иммунохимиотерапию, повышен риск печеночной токсичности. Кроме того, противоопухолевое лечение может привести к активации гепатита. В связи с этим при проведении химиотерапии показано строгое мониторинговое функциональное состояние печени, а также регулярное исследование количественного содержания HCV РНК с помощью

ПЦР для контроля вирусной нагрузки. Мониторинг биохимических показателей крови и вирусной нагрузки необходимо продолжать в течение 6 месяцев после завершения противоопухолевого лечения, т.к. одним из важных факторов реактивации гепатита может быть восстановление иммунной системы.

Больным хроническим гепатитом С не противопоказана трансплантация костного мозга, однако она может быть ассоциирована с более высокой частотой развития венозных тромбозов, особенно у больных циррозом печени. После проведения трансплантации у больных с хроническим гепатитом С увеличивается риск развития цирроза печени. В то же время наличие высокоэффективных и безопасных схем лечения хронического гепатита С значительно снижает остроту и актуальность этой проблемы.

### **Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом В**

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

Реактивация гепатита В характеризуется выявлением и/или повышением в сыворотке крови уровня HBV ДНК с последующим (спустя 1-11 месяцев) увеличением АЛТ, отражающим острое повреждение печени. У части пациентов отмечается бессимптомное течение реактивации гепатита. Мониторинг уровня HBV ДНК в сыворотке крови необходимо проводить с помощью ПЦР не менее 1 раза в месяц. Диагностическими критериями реактивации гепатита В являются: пятикратное повышение АЛТ в сыворотке крови или повышение АЛТ в три раза от первоначального уровня; повышение уровня HBV ДНК сыворотки крови более чем на 1 log копий/мл от исходного уровня; увеличение вирусной нагрузки свыше 6 log копий/мл; выявление HBV ДНК у больных с позитивным HBsAg при ее отрицательном значении до начала химиотерапии или выявление HBsAg и HBV ДНК у больных с положительными маркерами anti-HBc, anti-HBe и/или anti-HBs. Увеличение вирусной нагрузки HBV ДНК в крови предшествует росту АЛТ в среднем на 3-4 недели.

Таким образом, количественная оценка HBV ДНК и уровня АЛТ в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге реактивации HBV-инфекции.

В онкогематологической практике наиболее часто реактивация вируса обусловлена восстановлением иммунной системы пациента после отмены химиотерапии. При этом в течение нескольких недель или даже месяцев у большинства больных наблюдается

обострение гепатита В вследствие усиленного лизиса гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита В. Эта стадия характеризуется нарастанием цитолиза, в ткани печени развиваются массивные некрозы, при тяжелом течении могут развиваться желтуха и, другие признаки декомпенсации заболевания печени (печеночная недостаточность, коагулопатия и печеночная кома).

*Факторы риска реактивации HBV-инфекции у онкогематологических больных* определяются вариантом злокачественного заболевания (чаще всего при лимфоме), стадией В-клеточной лимфомы, схемой проводимой химиотерапией, а также состоянием вирусной инфекции. Установлено, что исходно высокая вирусемия (HBV ДНК  $> 10^5$  МЕ/мл) и наличие HBeAg является важными факторами риска реактивации HBV. В тоже время, даже у пациентом с признаками «перенесенной» или латентной HBV-инфекции (отсутствие HBsAg и наличие anti-HBs и/или anti-HBc) возможна реактивация гепатита В при высокодозной химиотерапии, включающей ритуксимаб. При этом отмечается реверсия anti-HBs в HBsAg и появление HBV ДНК. Среди всех опубликованных наблюдений реактивация HBV инфекции у больных лимфомой при лечении ритуксимабом отмечалась в 39% случаев, смертность от печеночной недостаточности составила 52%.

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

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

В большом количестве клинических исследований было показано, что профилактическое назначение противовирусной терапии значительно снижает риск реактивации гепатита В, печеночной недостаточности и смерти от гепатита В.

**Всем больным лимфомой с наличием HBsAg в крови необходима превентивная противовирусная терапия как можно раньше (перед началом иммунохимиотерапии), вне**

**зависимости от наличия HBV ДНК в крови, и соответствующий мониторинг (АЛТ/АСТ, HBV ДНК качественный и/или количественный 1 раз в 3 мес.).**

У пациентов без HBsAg с наличием anti-HBs и/или anti-HBc необходим регулярный мониторинг печеночных показателей, а также анализ на HBsAg (для раннего выявления возможной реверсии HBsAg) с интервалом не реже 1 раза в 3 мес. При появлении признаков реактивации гепатита В (обнаружение HBsAg, появление ДНК HBV и повышение активности АЛТ/АСТ) назначается противовирусная терапия. В случае использования ритуксимаба или аналогичных по механизму препаратов (угнетающих В-лимфоциты) рекомендуется превентивная противовирусная терапия и соответствующий мониторинг.

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

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

Ламивудин (100 мг/сут) оправдан (из-за более низкой стоимости) в случае предполагаемого короткого курса химиотерапии (не более 6-12 мес.) и исходно низкой вирусной нагрузке (HBV ДНК <2000 МЕ/мл). Пациентам с высокой вирусной нагрузкой (> 2000 МЕ/мл), которым планируется длительная химиотерапия и повторные курсы лечения, должны назначаться более мощные противовирусные препараты с высоким барьером развития резистентности, т.е. энтекавир (0,5 мг/сут) или тенофовир (300 мг/сут).

### **Библиография**

1. Cocco P, Piras G, Monne M, et al. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. *Int J Hematol.* 2008;87(5):148-54
2. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2003;125:1723-32
3. Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Осканова Р.С., и соавт. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. *Российский медицинский журнал.* 2006;5:14-18
4. Idilman R, Colantoni A, De Maria N, et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004;11(4):302-9
5. Zignego AL, Giannini C, Ferri C, et al. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2467-78



6. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis c virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol.* 2006;17: 1434-40
7. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte programs. *J Clin Oncol.* 2006;24:953-60
8. Tomita N, Kodama F, Takabayashi M, et al. Clinical features and outcome in HCV-positive aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph.* 2003;44:1159-64
9. Yang SH, Kuo SH. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2008;87(4):325-7.
10. Szynglarewicz B, Matkowski R, Smorag Z, et al. Hepatitis C virus infection and locally advanced splenic marginal zone lymphoma. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(4):382-4
11. Garcia M, Carranza ME. Primary splenic lymphoma and hepatitis B virus. *An Med Intern.* 2007;24(8):405-6
12. De Renzo A, Perna F, Persico M, et al. Excellent prognosis and prevalence of HCV infection of primary hepatic and splenic non Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2008;4:28-34
13. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *The Lancet Oncology.* 2002;3(6):333-340.
14. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: Role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest.* 2006;24:548-552
15. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis C virus positive diffuse large B-cell lymphoma: Analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol.* 2006;17:1434-1440
16. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet.* 1996;347:92-93
17. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:599-608
18. Aksoy S, Abali H, Kilickap S, et al. Accelerated hepatitis C virus replication with rituximab treatment in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:211-214
19. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. *Am J Hematol.* 2008;83:59-62
20. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: An Italian multi- center case-control study. *Blood.* 2003;102:996-999
21. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:89-94
22. Мухин Н.А., Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Реактивация хронической HBV-инфекции: основные причины, профилактика и лечение. *Практикующий врач.* 2004;1:2-5
23. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита В. *Клиническая фармакология и терапия.* 2004;13(1):13-18
24. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Волчкова Е.В., Танащук Е.Л. Энтекавир в лечении реактивации HBV – инфекции при химиотерапии В-клеточной лимфомы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2012;5:66-74

25. Маевская М.В., Бугверов А.О. Энтекавир - новое в лечении больных хроническим гепатитом В. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2007;2:1-6
26. Ferreira R, Carneiro J, Torres J, et al. Fatal Hepatitis B Reactivation Treated With Entecavir in an Isolated Anti-HBs Positive Lymphoma Patient: A Case Report and Literature Review. The Saudi J Gastroenterol. 2012;18(4):277-281
27. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 2007;136:699-712
28. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. Q J Med. 1989;73:911-917
29. Niitsu N, Hagiwara Y, 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;28:5097-5100
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57:167-185

## **Лимфомы и беременность**

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

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — самое частое онкологическое заболевание пациенток в возрасте от 15 до 24 лет. В отличие от ЛХ, большинство неходжкинских лимфом (НХЛ)

возникают преимущественно во второй половине жизни, поэтому их распространённость в популяции беременных женщин минимальна.

### **Диагностика лимфом во время беременности**

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

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

### **Рекомендации по подготовке к беременности женщин с лимфомами в анамнезе.**

1. Большинство рецидивов лимфом приходится на первые 2–3 года после окончания специфической терапии, поэтому планирование беременности рекомендуется после этого срока.

2. При проведении высокоцитотоксичных схем полихимиотерапии (ПХТ) возможно повреждение большого пула примордиальных фолликулов и наступление преждевременной менопаузы, особенно у женщин старше 25 лет. Именно поэтому необходимо динамическое наблюдение за функцией яичников (определение количества фолликулов, объёма яичников и уровня антимюллерового гормона).
3. При отсутствии рецидива заболевания и преждевременном истощении яичников (вследствие повреждения их полихимиотерапией) может встать вопрос о необходимости реализации репродуктивной функции с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Решение в этом случае принимается индивидуально репродуктологом совместно с онкологом.
4. Необходима оценка функции щитовидной железы и постоянное мониторирование пациенток с высоким риском гипотиреоза (например, при облучении шейно-надключичных областей), который тоже может являться причиной бесплодия.
5. До беременности необходимо проведение серологического исследования и ПЦР-диагностики ДНК вирусов простого герпеса I и II типов, герпеса Зостер, цитомегаловируса и вирусов инфекционных гепатитов.
6. При использовании схем ПХТ, содержащих большие дозы глюкокортикостероидов перед беременностью, целесообразно проведение денситометрии, и в случае снижения минеральной плотности костной массы (остеопения или остеопороз) показано соответствующее лечение.
7. Физикальное обследование онкологом беременной женщины, перенёвшей лимфому, должно проводиться не менее 1 раза в течение беременности.
8. Не требуется постоянного контроля беременной, если при полноценном обследовании в начале беременности признаки лимфомы отсутствуют, а также при отсутствии симптомов болезни во время физикального обследования.
9. Родоразрешение у женщин с полной ремиссией лимфомы производится по тем же показаниям, как и у здоровых женщин.

### **Тактика ведения беременности у женщин с лимфомами в активной фазе заболевания**

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

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

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

#### **Лечение лимфомы во время беременности**

1. При выявлении любой лимфомы во время беременности на врача всегда ложится ответственность за две жизни — матери и будущего ребенка. Принимая решение о выборе программы лечения и сроках её начала врачу всегда приходится выбирать между опасностью для жизни матери и ребенка, которые исходят от самого заболевания, и токсичностью, связанной с лечением. Опухолевая интоксикация, глубокая анемия и кислородная недостаточность столь же пагубны для плода, как и токсичность ряда химиопрепаратов. Выжидательная тактика предпочтительна, но применима только в ряде случаев при отсутствии непосредственной угрозы жизни матери, преимущественно в первом триместре и на поздних сроках беременности.
2. **Лимфома Ходжкина.** Если выражены симптомы интоксикации, имеется синдром сдавления верхней полой вены или при наблюдении за больной появляется угроза прогрессирования ЛХ, следует начать монохимиотерапию винбластином каждые 2-4 недели для стабилизации болезни. У больных с симптомами ЛХ, резистентных к монохимиотерапии винбластином, схемой выбора является ABVD. После родоразрешения проводят адекватный для конкретной ситуации объем лечения.
3. **Неходжкинские лимфомы.** При индолентных лимфомах тактика принятия решения аналогична таковой при ЛХ, выбор препаратов зависит от варианта лимфомы и их токсичности для плода. Предпочтение отдается выжидательной тактике, но при

необходимости начинать лечение вследствие угрозы жизни матери целесообразно выбирать схему CHOP.

4. **При агрессивных лимфомах** выжидательная тактика практически неприменима в связи с непосредственной угрозой жизни матери, и лечение приходится проводить, спасая обе жизни – и матери и ребенка. Наиболее адекватной является схема CHOP (R-CHOP). Планировать программу лечения необходимо с расчетом достижения максимального эффекта, как непосредственного, так и отдаленного.

Во всех случаях лечения лимфом во время беременности следует избегать назначения антиметаболитов.

В настоящее время предположения о тератогенном воздействии ритуксимаба на плод не подтверждены, имеются лишь сообщения о единичных случаях внутриутробной инфекции при лечении матери во время беременности ритуксимабом. Однако при непосредственной угрозе жизни матери использование ритуксимаба в комплексе с химиопрепаратами (R-CHOP) возможно при тщательном контроле за состоянием плода и новорожденного.

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

#### **Тромбопрофилактика у пациентов с лимфомами при беременности**

Наличие у беременной женщины онкологической патологии вообще и лимфомы в частности переводит данную пациентку в группу высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при беременности и в послеродовом периоде (6 недель после родов), что требует соответствующих подходов к тромбопрофилактике на основании современных отечественных и зарубежных профильных рекомендаций.

У пациенток группы высокого риска в качестве тромбопрофилактики рекомендуется назначение **низкомолекулярных гепаринов (НМГ)** как минимум в профилактической дозе, с учетом массы тела и риска развития геморрагических осложнений, с последующей коррекцией

дозы НМГ на основании клинической оценки развития самой беременности (отсутствие задержки внутриутробного развития плода, отслойки плаценты, преэклампсии и др.), адекватности гепаринизации по данным лабораторной оценки анти-Ха-активности и динамики маркеров активности гемокоагуляции (Д-димер). Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов у беременных

| Вес беременной, кг | Суточная профилактическая доза НМГ (однократное введение в сутки) |            |             |
|--------------------|---|------------|-------------|
|                    | Эноксапарин   | Далтепарин | Надропарин* |
| < 50               | 20 мг   | 2500 МЕ    | 2850 МЕ     |
| 50 - 90            | 40 мг   | 5000 МЕ    | 3800 МЕ     |
| 91 - 130           | 60 мг   | 7500 МЕ    | 5700 МЕ     |
| 131 - 170          | 80 мг   | 10 000 МЕ  | 7600 МЕ     |
| > 170              | 0,6 мг/кг   | 75 МЕ/кг   | 86 МЕ/кг    |

\* - надропарин внесен в акушерские рекомендации на основании российского опыта применения у беременных.

В тех случаях, когда помимо лимфомы у беременной женщины присутствуют другие факторы риска развития или рецидива венозного тромбоза (тромбоз в анамнезе, наличие антифосфолипидного синдрома, гомозиготных мутаций в генах фактора V Лейден, протромбина и др.), мы рекомендуем применение лечебно-профилактических или лечебных доз НМГ. Подбор начинается с определения ориентировочной дозы, исходя из массы тела (табл. 2).

Таблица 2.

Лечебно-профилактические и лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов у беременных

| Вес беременной, кг | Лечебно-профилактические дозы НМГ |                      |                      |
|--------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
|                    | Эноксапарин                       | Далтепарин           | Надропарин*          |
| 50 - 90            | 40 мг × 2 р. в сут                | 5000 МЕ × 2 р. в сут | 3800 МЕ × 2 р. в сут |

|  | Лечебные дозы НМГ   |                           |  |
|--|---|---------------------------|--|
|  | Эноксапарин   | Далтепарин                | Надропарин*  |
|  | 1 мг/кг × 2 р. в сут<br>до родов,<br>1,5мг/кг × 2 р. в<br>сут после родов | 100 МЕ/кг × 2 р. в<br>сут | 86 МЕ/кг × 2 р. в<br>сут<br>или<br>172 МЕ/кг 1 р. в<br>сут |

\* - надропарин внесен в акушерские рекомендации на основании российского опыта применения у беременных.

Инъекции НМГ у беременной с лимфомой должны инициироваться с первых дней установления беременности, продолжаться в течение всей беременности до родов (или операции кесарева сечения) и всего послеродового периода (6 недель).

Адекватность подбора дозы НМГ после п/к введения определяется уровнем анти-ф.Ха-активности (Уровень II-2В), который должен составлять:

через 3-4ч анти-Ха активность должна быть:

- при профилактической дозе НМГ – 0,2 - 0,4 МЕ/мл,
- при терапевтической дозе НМГ – 0,5 – 1,0 МЕ/мл

через 12ч анти-Ха активность должна быть:

- при профилактической дозе НМГ – 0,1 - 0,3 МЕ/мл,
- при терапевтической дозе НМГ – 0,2 - 0,4 МЕ/мл

Анти-Ха активность определяют

- исходно до начала терапии НМГ,
- затем каждые 3 недели.

Контроль эффективности применения НМГ возможен на основании определения уровня Д-димера, ориентировочные нормы содержания которого в плазме в различные сроки беременности приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Ориентировочные нормы содержания Д-димера в плазме крови беременных на различных сроках беременности

| Срок беременности | Нормальный уровень Д-димера в плазме,<br>нг/мл (нгФЭЕ/мл) |
|-------------------|---|
|-------------------|---|



|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| <b>I триместр</b>   | <b>до 600 (до 1200)</b>  |
| <b>II триместр</b>  | <b>до 900 (до 1800)</b>  |
| <b>III триместр</b> | <b>до 1200 (до 2400)</b> |

В случае превышения нормального уровня Д-димера целесообразна коррекция дозы НМГ в сторону увеличения с последующим повторным контролем Д-димера. Плановый контроль концентрации Д-димера в крови при беременности целесообразно проводить 1 раз в месяц. Кровь на исследование забирается через 2 часа после очередной инъекции НМГ, исследование выполняется в пределах 2 часов от момента взятия крови.

У беременных с нарушением функции печени, почек (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 40 мл/мин) и другими факторами риска развития кровотечений, целесообразно применять профилактические дозы НМГ, аналогичные дозам у пациенток с массой тела менее 50 кг. Таким пациенткам на фоне применения НМГ рекомендуется контроль анти-Ха-активности для исключения риска передозирования препарата.

Назначение НМГ при беременности должно быть индивидуализированным, то есть учитывать по возможности все факторы риска кровотечений и неконтролируемой гиперкоагуляции, поэтому следует осуществлять выбор начальной дозы антикоагулянта на основе клинических рекомендаций, а корректировать дозу на основании индивидуальной оценки лабораторных параметров свертывающей системы крови и показателей основных видов обмена веществ.

**Нефракционированный гепарин (НФГ)** может рассматриваться в качестве альтернативы НМГ только у пациентов с высоким риском кровотечения (короткая продолжительность действия НФГ, более высокая эффективность применения антидота – протамина сульфата – в случае передозирования), тяжелым нарушением функции печени или почек (метаболизм НФГ практически не зависит от печени и почек, в связи с чем риск кумуляции препарата минимален). В ряде исследований отмечена более высокая безопасность НФГ перед НМГ при назначении до проведения нейроаксиальной анестезии.

Профилактическая доза НФГ составляет 5000 ЕД подкожно 2-3 раза в сутки. На фоне применения НФГ, в отличие от НМГ, необходим регулярный (каждые 2-3 дня, начиная с 4-14 дня инъекций) контроль количества тромбоцитов для исключения ГИТ.

**Применение антиагрегантов** в качестве монотерапии для профилактики тромбоэмболических осложнений при беременности является неоправданным.

Добавление антиагрегантов - препаратов ацетилсалициловой кислоты в схему профилактики тромбоза целесообразно у пациенток с вторичным АФС, а также с атеротромбозом в анамнезе.

Добавление антиагрегантов – блокаторов фосфодиэстеразы и потенциаторов аденозина во время беременности разрешено является допустимым к использованию на всех сроках беременности, в том числе на самых ранних, а также во время предгестационной подготовки.

Помимо медикаментозной профилактики ВТЭО у беременных группы высокого риска их развития рекомендуется применение компрессионного трикотажа I или II степени компрессии в течение беременности и послеродового периода.

Применение антикоагулянтов и антиагрегантов у пациенток с лимфомами в период более 6 недель после родов должно проводиться на основании оценки риска развития тромботических осложнений.

### **Библиография**

1. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer*. 2012;131(11):2678-2683
2. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol*. 2006;17(2):286–88
3. Backes CH et al. Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2011;54(4):574-590
4. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):126–140
5. Шмаков Р.Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 2008.
6. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:211–217
7. Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:4132–4139
8. Connors JM. Hodgkin lymphoma: special challenges and solutions. *Hematol Oncol*. 2015;33:21–24
9. Chakravarty EF, Murray ER., Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-1506

## **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении лимфом**

Высокодозная химиотерапия и последующая аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения пациентов множественной миеломой, рецидивами и первично-резистентными формами лимфом. По данным Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) более половины всех пересадок ГСК выполнены у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а среди аутоТГСК 87% приходится на пациентов с лимфомами (Ходжкина и неходжкинскими) и множественной миеломой. В последнее десятилетие увеличивается количество аллогенных трансплантаций (аллоТГСК), выполненных при различных лимфомах. Более широкое использование аллоТГСК связано с наличием эффекта “трансплантат-против-лимфомы”, впервые продемонстрированным R. Jones и соавторами в 1991 году, с внедрением режимов

кондиционирования со сниженной токсичностью, совершенствованием профилактики и лечения реакции «трансплантат-против-хозяина». В детской практике эффективность стандартной комбинированной иммунохимиотерапии очень высока. В связи с этим ТГСК применяется реже, чем у взрослых пациентов. Решение о применении этой технологии обсуждается индивидуально. Исключение составляют резистентные случаи и ранние рецидивы лимфомы Ходжкина, где показания и тактика проведения аутоТГСК прописаны в лечебных протоколах. АллоТГСК используют редко, в основном, при рецидивах лимфобластных Т-НХЛ.

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

#### **Показания к ТГСК при лимфомах.**

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

Таблица 1.

Показания для ТГСК при лимфомах согласно рекомендациям EBMT

| Диагноз | Статус                       | Совместимая родственная аллоТГСК | Совм. Неродственная аллоТГСК | Несовместимая по 1 антигену неродственная или несовместимая родственная аллоТГСК | аутоТГСК                  |
|---------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--|---------------------------|
| ХЛЛ     | плохой прогноз               | стандарт                         | стандарт                     | метод разрабатывается  | терапевтическая опция     |
| ДВККЛ   | ПР1(пром и высокий риск IP1) | не рекоменд. (III)               | не рекоменд. (III)           | не рекоменд. (III)   | терапевтическая опция (I) |
|         | химиочувств. рец., >=ПР2     | терапевтическая опция(II)        | терапевтическая опция (II)   | метод разрабатывается (III)  | стандарт (I)              |
|         | химиочувств. рец., после     | стандарт(II)                     | стандарт (II)                | терапевтическая опция (III)  | не рекоменд. (III)        |

|     |                              |                             |                             |                             |                             |
|-----|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|     | аутоТГСК                     |                             |                             |                             |                             |
|     | рефрактерность               | терапевтическая опция (II)  | терапевтическая опция (II)  | метод разрабатывается (III) | терапевтическая опция (II)  |
| ЛЗМ | ПР1                          | метод разрабатывается (III) | метод разрабатывается (III) | не рекоменд. (III)          | стандарт(I)                 |
|     | ПР/ЧР>1, без предш. аутоТГСК | терапевтическая опция (II)  | терапевтическая опция (II)  | не рекоменд. (III)          | стандарт(II)                |
|     | ПР/ЧР>1, с предш. аутоТГСК   | стандарт (II)               | стандарт (II)               | терапевтич. опция (III)     | не рекоменд. (II)           |
|     | рефрактерность               | терапевтическая опция (II)  | терапевтическая опция (II)  | метод разрабатывается (III) | не рекоменд. (II)           |
| ФЛ  | ПР1(пром./высокий риск )     | не рекоменд. (III)          | не рекоменд. (III)          | не рекоменд.(III)           | метод разрабатывается (III) |
|     | химиочувств. рец., ≥ПР2      | терапевтическая опция (III) | терапевтическая опция (III) | не рекоменд. (III)          | стандарт (II)               |
|     | ≥ 2ПР, после аутоТГСК        | стандарт (II)               | стандарт (II)               | метод разрабатывается (III) | не рекоменд. (III)          |
|     | рефрактерность               | терапевтическая опция (II)  | терапевтическая опция-(II)  | терапевтическая опция (III) | не рекоменд. (III)          |
| ЛХ  | ПР1                          | не рекоменд. (III)          | не рекоменд. (III)          | не рекоменд. (III)          | не рекоменд. (I)            |
|     | рецидив химиочувств.,        | метод разрабатывается       | метод разрабатывается       | не рекоменд. (III)          | стандарт (I)                |

|                     |                                     |                            |                            |                             |                             |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                     | без аутоТГСК в анамн.               | есть (III)                 | есть (III)                 |                             |                             |
|                     | рецидив химиочувст., после аутоТГСК | стандарт (I)               | стандарт (I)               | терапевтическая опция (III) | терапевтическая опция (III) |
|                     | рефрактерность                      | метод разрабатывается (II) | метод разрабатывается (II) | метод разрабатывается (III) | терапевтическая опция (III) |
| Т-клеточные лимфомы | первая ремиссия                     | терапевтическая опция (II) | терапевтическая опция (II) | не рекоменд. (III)          | терапевтическая опция (II)  |
|                     | рецидив химиочувст., ≥ 2ПР.         | стандарт (II)              | стандарт (II)              | терапевтическая опция (III) | терапевтическая опция (II)  |
|                     | резистентность                      | терапевтическая опция (II) | терапевтическая опция (II) | терапевтическая опция (III) | не рекоменд. (III)          |

Сокращения: ПР – полная ремиссия, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЛМЗ – лимфома из клеток зоны мантии, ФЛ – фолликулярная лимфома, ЛХ – лимфома Ходжкина. (I), (II), (III) – степень доказательности

Показания к аллоТГСК меняются по мере накопления опыта и получения новых данных. В 2015 году на конференции EBMT предложены новые рекомендации по проведению ауто и аллоТГСК при всех видах лимфом. При этом существенно возросла роль аллоТГСК.

В целом, показания к ТГСК при фолликулярной лимфоме отражены в таблице №1, однако консенсус по ТГСК при фолликулярной лимфоме, принятый в 2013 году (Таблица 2) не утратил своей силы. Не противореча новым показаниям, в нем отражены детали, помогающие клиницисту при принятии решения о ТГСК.

Таблица 2.

Показания для ТГСК при фолликулярной лимфоме

|   |
|---|
| АутоТГСК не рекомендуется в качестве консолидации первой ремиссии   |
| АутоТГСК является хорошей опцией для консолидации ремиссии у пациентов с 1-ым химиочувствительным рецидивом, особенно у пациентов с короткой первой ремиссией и высоким уровнем риска по FLIPI, а также, у пациентов во 2-м и последующих химиочувствительных рецидивах |
| АллоТГСК следует рассматривать при рецидиве после аутоТГСК  |

ТГСК от аллогенного донора – стандартный метод терапии педиатрических пациентов с острыми лейкозами и миелодиспластическими синдромами, для пациентов с неходжкинскими лимфомами данный метод терапии до сих пор остается дискуссионным, учитывая высокую трансплант-ассоциированную смертность. Появление новых методов обработки трансплантата и введение новых режимов кондиционирования позволяют расширить показания к аллогенной ТГСК при НХЛ у детей и обеспечить широкий выбор доноров (от совместимых сиблингов до гаплоидентичных родственных доноров). Решение о проведении аллогенной ТГСК у детей с резистентным течением или рецидивом НХЛ должно приниматься клиникой коллегиально при отсутствии абсолютных противопоказаний (таблица 3).

Таблица 3.

Показания к ТГСК при лимфомах у детей (EBMT 2012)

|     | статус            | ТГСК от родственного HLA-совм. донора | ТГСК от неродственного HLA-совм. донора | ТГСК от неполностью HLA-совм. Неродственного донора | аутоТГСК              |
|-----|-------------------|---------------------------------------|---|---|-----------------------|
| НХЛ | ПР1, низкий риск  | не рекоменд.                          | не рекоменд.                            | не рекоменд.  | не рекоменд.          |
|     | ПР1, высокий риск | терапевтическая опция                 | терапевтическая опция                   | не рекоменд.  | терапевтическая опция |
|     | ПР2               | стандарт                              | стандарт                                | терапевтическая опция                               | терапевтическая опция |
| ХЛ  | ПР1               | не рекоменд.                          | не рекоменд.                            | не рекоменд.  | не рекоменд.          |
|     | Рецидив, ПР2      | терапевтическая опция                 | терапевтическая опция                   | не рекоменд.  | стандарт              |

Сокращения: НХЛ- неходжкинская лимфома, ХЛ – Ходжкинская лимфома, ПР – полная ремиссия.

### **Противопоказания к ТГСК**

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

Кроме того, относительными противопоказаниями для проведения как ауто, так и аллоТГСК являются активные инфекции, в том числе грибковые и вирусные, несанированные скрытые очаги инфекций. Следует принять все меры для санирования очагов инфекции, тем не менее, если лимфома представляет большую непосредственную угрозу для жизни, а инфекция носит хронический характер, то в отдельных случаях консилиум может принять решение о проведении трансплантации на фоне текущей инфекции (например, аспиргеллеза) при условии параллельного лечения инфекции. Различные некомпенсированные сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, психические заболевания или расстройства, статус Карновского менее 80 или ECOG статус выше 2 являются противопоказаниями для проведения ТГСК. Следует оценить возможность переносимости высокодозной химиотерапии пациентами старше 60 лет. Рекомендовано ориентироваться не на фактический, а на биологический возраст пациента.

#### **Обследование пациентов перед ТГСК**

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

Следует помнить, что ТГСК, является потенциально опасным методом лечения, который может сопровождаться серьезными осложнениями. В связи с этим обязанность врача подробно объяснить пациенту преимущества ТГСК перед другими методами. Следует предлагать проведение ТГСК только в том случае, если в момент принятия решения, заболевание (лимфома) представляет большую угрозу для жизни пациента по сравнению с методом лечения. Задача врача объяснить пациенту все преимущества и недостатки метода ТГСК. Окончательное решение о проведении ТГСК принимает пациент.



### **Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток**

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

1. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ).
2. Обычно назначают филграстим (нейпоген, лейкостим и др.) в дозе 5 мкг/кг веса пациента дважды в день подкожно в течение 4 дней.
3. Применение Г-КСФ совместно с цитостатиками. Используют циклофосфамид в дозе от 1,5 г/м<sup>2</sup> до 6 г/м<sup>2</sup> однократно внутривенно. Однозначных рекомендаций, касающихся дозы циклофосфамида нет. Большинство трансплантационных центров применяют 4 г/м<sup>2</sup> циклофосфамида. Некоторые центры с успехом применяют для мобилизации этопозид. Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг 1 раз в сутки начинают со 2-5 дня после введения цитостатика.
4. Применение Г-КСФ совместно с болезнью-специфичной полихимиотерапией. Химиотерапевтические режимы терапии "спасения", применяемые для лечения лимфом (DHAP, ICE, GemOx, IGEV), обладают хорошей мобилизационной способностью. Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг веса пациента 1 раз в сутки, начиная со дня 5-7 после окончания ПХТ.

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

Общепринято, что минимальное количество CD34+ клеток в трансплантате должно составлять не менее 2 x10<sup>6</sup>/кг веса пациента. Оптимальное число CD34+ клеток значительно выше. Единого мнения по поводу необходимой клеточности трансплантата нет, но приблизительное число CD34+ клеток должно составлять 4-6x10<sup>6</sup> клеток/кг. В случае миеломной болезни трансплантат должен быть более клеточный, чем при лимфомах, так как часто пациентам с множественной миеломой планируется проведение двух аутотрансплантаций. Клеточность трансплантата от 2-х до 4-х млн. CD34+клеток/кг считается субоптимальной. Неадекватное количество CD34+клеток в трансплантате может привести к более длительному периоду восстановления гемопоэза в посттрансплантационном периоде,

персистированию анемии, тромбоцитопении в течение длительного времени, иногда до года и более, увеличению риска развития инфекционных осложнений. Кроме того, у пациентов, получивших трансплантат с субоптимальной клеточностью, затруднено дальнейшее лечение в случае развития рецидива заболевания из-за быстро развивающейся постцитостатической глубокой и длительной панцитопении. Для улучшения качества трансплантата можно проводить повторные попытки мобилизации с изменением режима, например, если ранее стимуляцию гемопоэза перед аферезом проводили с помощью только цитокинов, то при повторной мобилизации можно использовать сочетание химиотерапии и КСФ.

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

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

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

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

Возможно использование клеток пуповинной крови, которую также подбирают по системе гистосовместимости. Однако для взрослого человека одной порции пуповинной крови недостаточно, отмечено замедленное приживление клеток, полученных из пуповинной крови. Поэтому применение этого метода ограничено.

В случае аллоТГСК донора костного мозга подбирают по HLA-системе. С наибольшей вероятностью можно найти совместимого донора среди сиблингов (родных братьев и сестер). Родители и дети, как правило, являются гаплоидентичными. При отсутствии родственников

совместимых доноров и наличии показаний к аллоТГСК возможен поиск неродственного совместимого донора через международные регистры неродственных доноров. Следует помнить, что поиск может занять 3-4 и более месяцев. В отдельных случаях в профильных центрах может быть рассмотрен вопрос о ТГСК от неполностью совместимых родственных доноров (гаплосовместимых) или неродственных доноров с несовместимостью по 1-2 генам.

В последние годы начал создаваться Российский регистр доноров, в котором объединены базы нескольких городов. В настоящее время регистр насчитывает около 50000 потенциальных доноров. Несмотря на малочисленность регистра, он работает очень эффективно. Уже выполнено несколько десятков ТГСК от российских доноров. Преимуществом является более ускоренный поиск донора, незначительные финансовые затраты по сравнению с поиском и получением трансплантата от донора из международного регистра. Российский регистр входит в состав международного регистра.

При необходимости поиска донора следует обращаться в трансплантационные центры, у которых есть доступ к соответствующим регистрам доноров.

#### **Режимы кондиционирования при аутоТГСК.**

Рандомизированные исследования, сравнивающие различные режимы кондиционирования, отсутствуют. Наиболее распространенным режимом кондиционирования при аутоТГСК являются следующие режимы:

- ВЕАМ: BCNU 300 мг/м<sup>2</sup> в день -6, этопозид 100-200 мг/м<sup>2</sup> дважды в день, дни с -5 до -2, цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup>, дни с -5 до -2, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в день -1.
- ВеЕАМ: бендамустин 200 мг/м<sup>2</sup>, в день -7 и -6, этопозид 100-200 мг/м<sup>2</sup> дважды в день, дни с -5 до -2, цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup>, дни с -5 до -2, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в день -1.
- СВУ: BCNU 300 мг/м<sup>2</sup> в день -6, этопозид 100-200 мг/м<sup>2</sup> дважды в день, дни с -5 до -2, циклофосфамид 1,2 -1,8 г/м<sup>2</sup> в день, дни с -5 до -2.
- Реже при аутоТГСК применяют режим Ву/Су: бусульфан 4 мг/кг в сутки за 4 приема, дни с -7 до -4, циклофосфамид 60 мг/кг в сутки в дни -3 и -2.

#### **Режимы кондиционирования при аллоТГСК.**

Режимы кондиционирования при аллоТГСК должны обеспечить иммунологическую толерантность, то есть быть иммуноаблативными.

В связи с большой предлеченностью пациентов с лимфомами, в том числе с аутоТГСК в анамнезе, при аллоТГСК при лимфомах чаще используют режимы кондиционирования со сниженной токсичностью. Строгих рекомендаций по режимам кондиционирования нет. Рандомизированных исследований, сравнивающих различные режимы кондиционирования, также не проводилось. Каждый трансплантационный центр выбирает режим

кондиционирования, учитывая предшествующую терапию, состояние пациента и собственный опыт.

Наиболее часто применяют следующие режимы кондиционирования:

- Flu/Mel: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -7, -6, -5, -4, -3, мелфалан 70 мг/м<sup>2</sup>, дни -2, -1;
- Flu/Be: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -4, -3, -2, бендамустин 130 мг/м<sup>2</sup>, дни -4, -3, -2
- Flu/Bu: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -9, -8, -7, -6, -5, бусульфан 2 мг/кг в сутки, дни -6, -5, -4, -3;
- Flu/Cy: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -7, -6, -5, -4, -3, циклофосфан 60 мг/кг, дни -2, -1;
- Flu/TBI: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в день, дни -4, -3, -2, тотальное облучение тела 2 Гр, день 0.

Трансплантация ГСК проводится в день 0.

#### **Сопроводительная терапия при аутоТГСК**

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

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

#### **Сопроводительная терапия при аллоТГСК**

Все пациенты с аллоТГСК для профилактики реакции “трансплантат-против-хозяина” получают иммуносупрессивную терапию, как правило, циклоспорином или такролимусом под контролем концентрации этих препаратов в крови. Дополнительно пациенты могут получать метотрексат или селсепт. В последние годы приобрела большую популярность профилактика РТПХ введением циклофосфана на день +3 и +4 после трансплатации в дозе 50мг/кг веса пациента, предложенный группой из Балтимора. При низком риске развития РТПХ (например, трансплантация от полностью совместимого сиблинга) циклофосфан может быть использован как единственный метод профилактики РТПХ. В остальных случаях дополнительно используют базовую иммуносупрессию такролимусом и селсептом или другими препаратами. Длительность иммуносупрессивной терапии индивидуальна и зависит от степени выраженности проявлений острой и хронической реакций “транспланта-против-хозяина”,

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

Пациентам проводится мониторинг химеризма (то есть соотношения донорских и собственных клеток крови), цитомегаловирусной инфекции. Это необходимо в связи с опасностью реактивации инфекции, которая может привести к тяжелым осложнениям, недостаточности трансплантата, снижению и потере донорского химеризма, вплоть до отторжения трансплантата. Своевременное выявление увеличения титра ЦМВ позволяет в большинстве случаев избежать серьезных осложнений.

### **Осложнения при аутоТГСК**

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

### **Осложнения при аллоТГСК**

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

При прогрессировании или рецидиве лимфомы после аллоТГСК проводят терапию донорскими лимфоцитами в возрастающей дозе после отмены базовой иммуносупрессии. Донорские лимфоциты нельзя вводить на фоне РТПХ. Начальная доза обычно подбирается индивидуально, в зависимости от риска развития РТПХ. Наиболее часто используемая доза донорских лимфоцитов для первого введения:  $1 \times 10^6$  CD3 + клеток. Наиболее эффективно профилактическое применение инфузии донорских лимфоцитов. Эффективность лечения прогрессирования или рецидива составляет около 30% для всех лимфом, 36% для лимфомы Ходжкина. Дополнительно можно проводить химиотерапию или терапию таргетными препаратами, например, ритуксимабом или брентуксимабом, в зависимости от типа лимфомы. При лимфоме Ходжкина хорошие результаты дает введение брентуксимаба как с

консолидирующей, так и с лечебной целью в дозе 1.8мг/кг. Возможно снижение дозы до 1.2 мг/кг при низких нейтрофилах и тромбоцитах (токсичность 3 и 4 степени). При сочетании с донорскими лимфоцитами, сначала вводят брентуксимаб, а через 3-4 дня проводят инфузию донорских лимфоцитов.

Пациенты после алло ТГСК в течении некоторого времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) находятся под наблюдением трансплантационного центра. Но в большинстве случаев пациенты возвращаются домой после отмены иммуносупрессивной терапии. При любом отклонении в состоянии пациента гематологу или онкологу, наблюдающего пациента по месту жительства, необходимо обратиться в трансплантационный центр. Важно следить не только за возможным рецидивом заболевания, но, в случае аллоТГСК, за появлением признаков острой или хронической РТПХ, такими как изменение кожи, сухость глаз, слизистой полости рта, скованность в суставах, потеря веса, повышение печеночных трансаминаз, билирубина, появление диареи, не связанное с кишечной инфекцией, появление одышки. Во всех случаях необходимо немедленно позвонить в трансплантационный центр.

### **Библиография**

1. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation. 2010;45:219-234
2. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, et al. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends et al. Bone Marrow Transplantation. 2011; 46:174-191
3. H Baldomero, M Gratwohl, A Gratwohl, The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years et al. Bone Marrow Transplantation. 2011;46:485-501
4. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:490-99
5. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. Clin Cancer Res. 1998;4:311-6
6. Jantunen E, Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. Eur J Haematol. 2010;85:463-71
7. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzbegr LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematother. 1992;1:329-41
8. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, et al. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. J Clin Oncol. 2000;18:1360-77
9. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leucocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. Support Cancer Ther. 2004;1:165-72
10. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood. 2009;113:5720-6

11. Maziarz RT, Micallef IN, Stiff P, et al. Plerixafor plus G-CSF is an effective regimen to mobilize hematopoietic stem cells in NHL patients with circulating peripheral blood CD34+ cells. *Blood*. 2009;114 (Supplement): 19
12. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:331-8.
13. Rossi L, Salvestrini V, Ferrari D, et al. The sixth sense: hematopoietic stem cells detect danger through purinergic signaling. *Blood*. 2012;120(12):2365-75
14. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1095-102
15. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005;106:1867-74
16. National cancer institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-plerixafor>
17. National electronic Library for Medicines, <http://www.nelm.nhs.uk/en/About-NeLM/>
18. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:S1–S5
19. Alousi AM, Saliba RM, Okoroji GJ, Macapinlac HA, Hosing C, Korbling M, Samuels BI, Popat U, Kebriaei P, Anderlini P, Qazilbash MH, de Lima M, Giralt SA, Champlin RE, Khouri IF. Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2008;142(5):786-92
20. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control*. 2013;18(4):246-257
21. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1045-1056.
22. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23 (Suppl 2):S29-S33
23. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:181-195
24. Kanakry JA, Kasamon YL, Bolanos-Meade J, et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. 2013;19(10):1514-1517
25. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;115(16):3224-3230
26. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641-650

## **Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания**

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛПЗ) – это потенциально фатальные состояния, возникающие после трансплантации солидных органов(ТСО) или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ТГСК). Ключевыми моментами в патогенезе является инфицирование/реактивация вирусом Эпштейна-Барр и нарушенный ятрогенным образом иммунный надзор.

### **Классификация ВОЗ 2008 г.**



- **Ранние ПТЛПЗ:** недеструктивные лимфоплазмоцитарные пролиферативные состояния, которые подразделяются на плазмацитарную гиперплазию и моноклеозоподобную паракортикальную гиперплазию.
- **Полиморфные ПТЛПЗ:** представляют собой наиболее спорные нарушения, потому что являясь деструктивными состояниями, не удовлетворяют критериям определенных четко очерченных лимфом.
- **Мономорфные ПТЛПЗ:** соответствуют определенным лимфомам, встречающимся у иммунокомпетентных лиц. Чаще всего – это агрессивные В-клеточные лимфомы (ДВКЛ, ЛБ, плазмобластная лимфома), реже Т-клеточные лимфомы (гепатолиенальная лимфома). Индолентные В-клеточные лимфомы не относят к ПТЛПЗ, даже если возникают у пациентов с ТСО или ТГСК в анамнезе.
- **Заболевания, подобные классической лимфоме Ходжкина**
- **Лимфома Ходжкина**

Однозначно определить к какой из 4 категорий относится заболевание не всегда удастся, потому что в разных лимфоузлах могут быть признаки различных ПТЛПЗ. Этот факт поддерживает мнение, что в некоторых случаях имеет место переход от более доброкачественных ранних ПТЛПЗ через фазу полиморфных ПТЛПЗ к агрессивным мономорфным ПТЛПЗ.

Диагноз ПТЛПЗ ставится на основании гистологического и иммуногистохимического исследования. Кроме того, необходим мониторинг антигена EBV во фракции моноклеаров периферической крови. Рекомендуется качестве «золотого стандарта» ЭБВ-РНК гибридизацию in situ. Также рекомендовано определение белка EBER иммуногистохимическим методом.

### Патогенез

Вирус Эпштейна –Барр играет решающую роль в развитии ПТЛПЗ. В почти 90% случаев после пересадки солидных органов в В-клетках реципиента обнаруживают геном ЭБВ, который способен трансформировать В-клетки и приводить к их бессмертию. Вторичные генетические или эпигенетические события могут приводить к неконтролируемой пролиферации. Состояние глубокого иммунодефицита, который всегда есть у данной категории пациентов, снижает иммунологический контроль, и могут возникнуть ПТЛПЗ. Следует отметить что присутствие ЭБВ не строго обязательно для ПТЛПЗ. В последние годы увеличивается количество ЭБВ-негативных форм: от 10% в 1990-1995 годах до практически половины всех случаев в 2008-2013 годах. На настоящий момент неизвестно, следует ли считать ЭБВ-негативные случаи связанными с иммунодефицитными состояниями, или они являются сопутствующими заболеваниями.

Существует зависимость между трансплантированным органом и частотой развития ПТЛПЗ.

| Трансплантированный орган             | Частота возникновения ПТЛПЗ |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| Гаплоидентичная ТГСК: сердце, легкие, | До 20%                      |

|  |        |
|--|--------|
| несколько органов  |        |
| печень   | 4.5%   |
| Сердце+легкое  | 2.5%   |
| Поджелудочная железа                                     | 2%     |
| почка  | 1-1.5% |
| Полностью совместимые родственные или неродственные ТГСК | 0.5-1% |

Кроме уровня гистосовместимости, важную роль для развития ПТЛПЗ играет объем лимфоидной ткани в трансплантированном органе. Например, в тонком кишечнике имеется много лимфоидных клеток, потенциально инфицированных ВЭБ. При пересадке, эти лимфоциты попадают в организм реципиента и могут способствовать развитию ПТЛПЗ. Но в основе, при органной трансплантации лежат лимфоциты реципиента.

При аллоТГСК ПТЛПЗ всегда имеет донорское происхождение, развивается чаще впервые 6 месяцев после трансплантации, поздние ПТЛПЗ встречаются редко. Режим кондиционирования приводит к дефициту Т-клеток, в том числе к ЭБВ-специфичных Т-клеток, что приводит к быстрому росту ЭБВ клона, иногда в течении нескольких недель. Иммунное восстановление в случае аллоТГСК происходит после отмены иммуносупрессивных препаратов и наблюдается через 6-12 месяцев после ТГСК. Поэтому позднее развитие ПТЛПЗ не характерно для этого вида трансплантации.

Частота развития ПТЛПЗ растет в последние годы, возможно из-за использования более сильных иммунодепрессантов, более старшего возраста как доноров, так и реципиентов, более частого использования гаплоТГСК.

Вопрос о связи трансплантированного органа и вида развившейся лимфомы изучен мало. Имеются наблюдения, что после трансплантации почки, чаще развивается лимфома ЦНС, а при трансплантации сердца – плазмобластная лимфома.

### **Стадирование и оценка ответа**

Аналогично с лимфомами у иммунокомпетентных пациентов для стадирования следует использовать КТ. ПЭТ/КТ может быть применена для оценки полноты ремиссии в конце лечения. В периоде наблюдения ПЭТ/КТ следует применять только при клиническом подозрении на рецидив заболевания.

### **Обследование**

- Общее состояние
- Альбумин
- Иммуносупрессивный режим
- ЛДГ, электролиты, креатинин,

- Клинический анализ крови
- Гепатит В
- КТ (грудь, живот, таз) и/или ПЭТ/КТ
- В отдельных случаях может быть полезно исследование:
- Биопсия костного мозга, МРТ головного мозга
- ПЦР ЭБВ, ПЦР ЦМВ

## **Лечение**

Исходя из патогенеза, в основе лечения ПТЛПЗ лежат 3 подхода:

1. Отмена или редукция иммуносупрессии
2. Цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки
3. Уменьшение вирусной (ЭБВ) нагрузки

Первым шагом в лечении ПТЛПЗ является отмена иммуносупрессии.

### **Алгоритмы лечения**

#### **Ранние повреждения**

1. Отмена/редукция иммуносупрессии (должна быть согласована с трансплантационным центром)

При получении полного ответа, исчезновении всех признаков заболевания, начинают эскалацию иммуносупрессии (должна быть согласована с трансплантационным центром), параллельно проводится мониторинг ЭБВ методом ПЦР.

2. При продолжающемся персистировании/прогрессировании заболевания терапией выбора является ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. Лечение проводят под контролем вирусной нагрузки ЭБВ методом ПЦР.

#### **Полиморфные повреждения**

Системные:

Проводится редукция иммуносупрессии (если возможна) и начинают терапию ритуксимабом. При недостаточном эффекте к ритуксимабу добавляют химиотерапию.

В случае достижения полного ответа продолжают отмену иммуносупрессии и проводят поддерживающую терапию ритуксимабом.

Локализованные повреждения:

Отмена или редукция иммуносупрессии, монотерапия ритуксимабом, лучевая терапия.

При продолжающемся персистировании или прогрессировании заболевания назначается иммунохимиотерапия (например, R-CHOP).

### **Мономорфные повреждения**

Отмена/редукция иммуносупрессии (должна быть согласована с трансплантационным центром) и/или монотерапия ритуксимабом или иммунохимиотерапия. В случае достижения полного ответа в дальнейшем проводится специфичная для данного вида лимфомы тактика (как у иммунокомпетентных пациентов). При неудаче терапии, переходят на другой вид терапии.

Если ПТЛПЗ возникло после проведения аллоТГСК, то возможно сочетание химиотерапии с инфузией донорских лимфоцитов. При органной трансплантации, как правило, инфузия донорских лимфоцитов недоступна.

Рекомендуемые режимы химиотерапии:

- RCHOP

Для ослабленных пациентов:

- RCVP (ритуксимаб + циклофосфан + винкристин + преднизолон)
- RCEPP (ритуксимаб + циклофосфан + этопозид + прокарбазин + преднизолон)
- RCEOP (ритуксимаб + циклофосфан + этопозид + винкристин + преднизолон)
- Последовательная иммунохимиотерапия: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно x 4 недели, затем CHOP-21, начиная с дня 1 недели 9 x 4 цикла

Для Т-клеточных ПТЛПЗ используют те же режимы без ритуксимаба.

### **Библиография**

1. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O, et al. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. Blood. 2015;126(20):2274-2283
2. Swerdlow SH. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Pathology. Berlin and Heidelberg, Germany: Springer-Verlag. 2010:89-100
3. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, et al. The impact of EBV status on characteristics and outcomes of posttransplantation lymphoproliferative disorder. Am J Transplant. 2015;10:2665-2673
4. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. Blood. 114(9):4002-4008

## **Общие принципы лучевой терапии в онкогематологии**

Лучевая терапия – метод решения локальных проблем в онкологии и в онкогематологии в частности. В течение первых десятилетий XX века лучевая терапия была основным методом лечения лимфом, однако с развитием химиотерапии она стала лишь дополнять ее в определенных клинических ситуациях. Лучевая терапия в настоящее время является неотъемлемым компонентом современных программ лечения многих онкогематологических заболеваний.

### **1. Объёмы облучения**

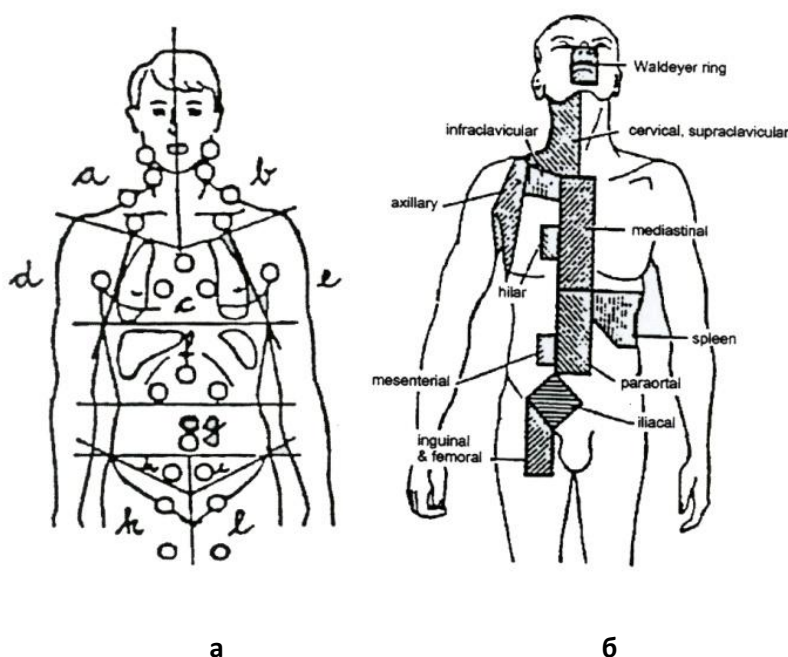
Для выбора адекватного объёма облучения необходимо помнить об определении областей и зон поражения. На V международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в 2001г. было уточнено, что термином «зона» обозначаются анатомические зоны, по которым устанавливается стадия заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor.

Термин «область – region/регион» – более широкое понятие. Область включает в себя одну или более анатомических зон (пораженных и смежных), функционально связанных друг с другом. Поэтому их значительно меньше, чем анатомических зон.

Области (регионы): шея (с одной стороны) включая над-и подключичные лимфатические узлы; средостение, включая лимфатические узлы ворот (hilar) легких с обеих сторон; подмышечный с одной стороны; ворота печени + ворота селезенки + корень брыжейки; парааортальные и паракавазные лимфатические узлы; подвздошные лимфатические узлы с одной стороны, включая бедренные и паховые. Всего выделяют 9 областей (регионов) лимфатических узлов (рис.1).

Рисунок 1.

Анатомические области/регионы (а) и зоны (б)



На этой основе была предложена концепция облучения пораженных областей (**Involved field radiation therapy, IFRT**). Её существенным недостатком является необходимость облучения пораженных очагов и лимфатических узлов смежных зон.

В настоящее время основной тенденцией, характерной для лучевой терапии, как части мультимодального лечения больных злокачественными лимфомами, является уменьшение её объёмов и подведенных доз.

В последние годы предложены новые концепции выбора объёмов лучевой терапии.

В 2006 г. Girinsky Т. с соавторами предложили концепцию **Involved-node radiation therapy (INRT)**, предусматривающую облучение исходно поражённых лимфатических узлов. Это была первая попытка уменьшить размер полей облучения по сравнению с классической IFRT. Выбор адекватного объёма облучения при INRT предусматривает выполнение ПЭТ/КТ до начала лекарственного лечения.

Наиболее распространённой сегодня является концепция **Involved site radiation therapy (ISRT)** – облучение пораженных мест.

Эта концепция предложена международной группой ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) для лечения больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами. При ISRT по сравнению с IFRT значительно уменьшены объёмы облучения. Мишенью при ISRT являются исходно поражённые лимфатические узлы, а объём облучения при IFRT определяется с учётом анатомических границ всего лимфатического региона. В большинстве случаев, эти объёмы существенно отличаются.

Концепция ISRT позволяет снизить частоту поздних лучевых повреждений у больных без ущерба для эффективности лечения. ISRT развивалась на основе концепции INRT. Однако, она может применяться чаще, чем INRT. Это касается тех случаев, когда радиотерапевту недоступны точные данные о числе и локализации очагов до химиотерапии.

Очень важным для планирования ЛТ является **качество стадирования** заболевания до начала химиотерапии. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание 3-х размеров зоны поражения, включая протяжённость.

При описании атипично расположенных пораженных лимфатических узлов необходимо указывать их координаты (расстояние в сантиметрах по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию рекомендуется изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции. Проведение ПЭТ/КТ до и во время лекарственной терапии значительно упрощает определение объёма планируемой лучевой терапии.

До начала ХТ при наличии полной информации об объёме 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. Выбор объёма лучевой терапии определяется с учётом данных КТ, МРТ, ПЭТ/КТ.

## 2. Технологии лучевой терапии

Дистанционную лучевую терапию, при которой размеры полей облучения определяются на основании анатомических ориентиров по рентгеновским изображениям, а не по реальным размерам опухоли, органов; с дозиметрическим планированием дозы облучения в одной

горизонтальной плоскости (2D); проведением лучевой терапии с применением прямоугольной коллимации и возможностью создания фигурных полей с помощью специальных блоков, устанавливаемых на подставку, принято называть **2D конвенциональной дистанционной лучевой терапией**.

Современная лучевая терапия – высокотехнологичная цепь последовательного использования сложных технических приборов, математических расчетов для разрушения опухоли без негативного влияния на окружающие нормальные ткани.

В настоящее время все большее число радиологических клиник в России оснащаются современным оборудованием для проведения **3D конформной лучевой терапии**. При подготовке к конформной лучевой терапии используется объемное (трехмерное) 3D планирование (от «dimensional» - пространственный), позволяющее увидеть опухоль и критические органы в объеме, создать необходимое распределение дозы по всему объему мишени с максимумом в зоне опухоли и резким снижением до минимума дозовых нагрузок в окружающих опухоль здоровых тканях.

При 3D планировании используется серия параллельных компьютерных томографических сканов. Анатомические структуры и планируемый объем мишени определяются на каждом из сканов вручную или с помощью автоматической математической программы, основанной на знании диапазона чисел Хаунсфилда для каждого из критических органов и других анатомических структур (объемов интереса). Планирование осуществляется с учетом не только компьютерной томографической информации, но и всех данных о больном, имеющихся в истории болезни. Определение лечебных объемов при наличии данных ПЭТ/КТ во время 3D планирования проводится путём слияния ПЭТ и КТ изображений, получаемых при предлучевой подготовке.

**Лучевой этап лечения** выполняется согласно международным стандартам - рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям МКРЕ-62, МКРЕ-83 (ICRU report 83; De Luca et al., 2010), которые вводят определения лечебных объемов, методы нормировки и предписания дозы, принципы разработки лечебного плана, необходимого для выполнения предписаний.

Основные концепции, связанные с выделением объемов облучения:

**GTV (Gross Tumor Volume)** — макроскопический объем опухоли — представляет собой пальпируемый или визуализируемый инструментально объем опухоли. Макроскопический объем может состоять из первичной опухоли, метастазов в лимфатических узлах или других метастазов. Обычно он соответствует той части опухоли, где концентрация опухолевых клеток наибольшая. Если опухоль была удалена хирургически, определить данный объем невозможно.

**CTV (Clinical Target Volume)** — клинический объем мишени — включает все объемы, в которых необходимо ликвидировать макроскопические и/или микроскопические проявления злокачественной опухоли: макроскопический объем опухоли и ткани вокруг нее, в которых имеется вероятность микроскопической опухолевой инвазии (часто толщина такой области



составляет 1см). Если проводится послеоперационный курс лучевой терапии, то может быть задан только объем CTV.

**PTV (Planning Target Volume)** — планируемый объем мишени — включает клинический объем с добавлением (для надежности) дополнительного отступа, что связано с возможным изменением положения органов при дыхании больного, подвижностью определенных органов (желудок и др.), особенностями оборудования (в частности, отсутствием возможности жесткой фиксации больного) и с учетом погрешностей при укладках пациента. Это геометрическое понятие определяется для того, чтобы, приняв во внимание суммарный эффект всех возможных геометрических неточностей, выбрать наиболее подходящие размеры и конфигурацию полей облучения и быть уверенным в том, что назначенная доза действительно поглотилась в объеме клинической мишени.

**TV (Treated Volume)** — объем, подвергаемый лечебному воздействию, — определяется как объем, ограниченный изодозной кривой, выбранной радиологом как наиболее подходящей для достижения цели лечения. В идеале TV должен быть идентичен PTV.

**IV (Irradiated Volume)** — облучаемый объем — объем тканей, к которому подводится доза, способная повлиять на толерантность нормальных тканей. Расчет дозового распределения в объеме тканей, подвергаемых облучению, необходим для определения дозы, получаемой в процессе лечения окружающими опухоль здоровыми тканями и критическими органами. Выбор параметров облучения проводится с учетом уровней толерантности окружающих нормальных тканей.

МКРЕ определяет **органы риска** (OR или OAR) как нормальные ткани, чья высокая чувствительность к радиации может существенно влиять на планирование лечения и /или величину предписанной дозы. Это может потребовать изменения в плане облучения. Особое внимание следует обращать на органы, которые, возможно, и не примыкают непосредственно к CTV, но имеют очень низкую толерантную дозу (например, хрусталик, костный мозг и др.).

Для определения толерантных доз на нормальные ткани в настоящее время чаще всего пользуются **рекомендациями QUANTEC** (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic).

Следующим этапом является **расчёт дозового распределения** с помощью специальных математических программ прямого и инверсного 3D и 4D планирования на компьютерных станциях. Процедура планирования состоит из выбора оптимального набора полей облучения с учетом веса каждого, использования устройств формирования полей (клиновидные фильтры, блоки). Дополнительным средством оценки качества плана облучения обязательным является использование гистограмм доза—объем (DVH — Dose Volume Histogram). DVH представляет собой график распределения дозы в облучаемом объеме. При планировании программ лучевого лечения следует соблюдать гомогенность дозового распределения в облучаемом объеме  $\pm 7\%$ .

Нужно помнить о том, что предложенные дозо-объемные ограничения у больных могут быть использованы только как рекомендации, без компромисса для лечебных объемов. При

выборе программы ЛТ каждому больному необходимо взвешивать как риск развития осложнений, так и желаемый контроль опухоли.

В соответствии с рекомендациями ASTRO (American Society for Radiation Oncology) и AAPM (Американская ассоциация медицинских физиков) 2012 года использование 3D конформной ЛТ требует выполнения ряда условий:

- наличия корректного изображения первичной опухоли и окружающих ее структур/ложа удаленной опухоли, полученного с помощью современных методов лучевой диагностики;
- учета возможного физиологического движения мишени и других органов;
- жесткой иммобилизация пациента на лечебном столе радиотерапевтического аппарата (используются специальные позиборды, подголовники, индивидуальные фиксирующие термопластические маски, подставки под колени, вакуумные матрасы, индивидуальные защитные капы для зубов).

### **3. Режим проведения лучевой терапии**

Лучевая терапия проводится после завершения всей программы химиотерапии. Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 2-4 недели (но не более 6 недель).

Разовая очаговая доза не должна превышать 1,8-2,0 Гр.

Лечение проводится ежедневно 5 раз в неделю.

Следует избегать начала ЛТ в пятницу и окончания курса ЛТ в понедельник.

### **4. Методики проведения лучевой терапии**

Сегодня в лечении онкогематологических заболеваний радиационные онкологи обладают широким спектром современных технологий – 3D-конформная лучевая терапия (3D CRT), лучевая терапия с контролем по изображению (IGRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевая терапия с контролем по дыханию (Respiratory gating), объёмно-модулированная лучевая терапия арками (VMAT), разновидностью которой является RapidArc. При всех разновидностях конформной радиотерапии имеется возможность коррекции положения пациента с верификацией объема облучения для точного подведения планируемой дозы и уменьшения нагрузки на здоровые ткани. Для этого используется возможность компьютерной томографии в коническом пучке (CBCT- Cone Beam CT).

3D конформная ЛТ проводится на линейных ускорителях электронов с интегрированным многолепестковым коллиматором диафрагмы. Конформная лучевая терапия за счёт чёткой визуализации мишени для облучения, органов риска оптимизирует лучевое воздействие на выбранный объём, уменьшает гетерогенность дозы, снижает её на сердце, лёгкие,

щитовидную железу, плечевой сустав, уменьшая впоследствии частоту и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений

## **Применение ПЭТ/КТ у больных лимфомами**

Быстрое внедрение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в клиническую онкологию существенно изменило менеджмент больных лимфомами. Метод широко используется для точного стадирования, оценки эффективности лечения и определения прогноза заболевания – факторов, позволяющих применять персонализированный подход к лечению лимфом.

Первые рекомендации по использованию в диагностическом алгоритме ПЭТ были опубликованы Международной рабочей группой по лимфомам в 2007г. За это время ПЭТ-диагностика существенно модернизировалась – применяемые ранее ПЭТ-сканеры заменили

гибридные системы с использованием, помимо ПЭТ, рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ), что позволяет в рамках одного исследования одновременно оценить как структурные характеристики органов и тканей, так и выявить соответствующие им метаболические изменения. Завершен целый ряд крупных исследований, подтвердивших высокое прогностическое значение результатов ПЭТ/КТ у больных лимфомой Ходжкина, однако результаты аналогичных исследований у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами по-прежнему неоднозначны. Достигнут существенный прогресс в стандартизации методик выполнения ПЭТ/КТ исследований, а также способов оценки их результатов. В 2014г. опубликованы Консенсус Международной рабочей группы по злокачественным лимфомам и обновленные рекомендации по стадированию и оценке эффективности лечения лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. В данной главе изложены основные положения этих рекомендаций, которым необходимо следовать при применении ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

### **Особенности метаболической ПЭТ-визуализации с 18F-ФДГ**

Используемая для ПЭТ/КТ фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором (18F-ФДГ), включается в процесс гликолиза. Известно, что интенсивность гликолиза существенно повышена в клетках большинства злокачественных опухолей и уровень гликолиза пропорционален степени дифференцировки опухоли – агрессивные опухоли характеризуются активным гликолизом и интенсивно накапливают 18F-ФДГ. Однако 18F-ФДГ не является туморотропным препаратом. В физиологических условиях препарат активно накапливается в головном мозге, работающих мышцах, в функционирующих яичниках и яичках, в желудке, кишечнике, чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Также препарат интенсивно накапливается в очагах воспаления и инфекции. Это может являться причиной сложностей дифференциальной диагностики злокачественных опухолей и указанных процессов (как физиологических, так и патологических). Кроме того, точность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ может быть снижена у больных с нарушениями углеводного обмена (сахарным диабетом, выраженным метаболическим синдромом).

Предел разрешающей способности опции ПЭТ в современных ПЭТ/КТ сканерах у человека средней комплекции составляет 5-7 мм, поэтому метаболическая активность структур меньших размеров не может быть оценена. Стандартное ПЭТ/КТ исследование у онкологических больных выполняется от уровня глазниц до верхней трети бедра, при необходимости указанный объем исследования может расширяться.

ПЭТ/КТ включает последовательное выполнение КТ (при необходимости с внутривенным контрастированием) и ПЭТ. Поэтому ***на этапах использования ПЭТ/КТ проведение изолированной КТ, в большинстве случаев, не дает дополнительной информации, связано с ненужной лучевой нагрузкой на пациента и поэтому должно быть исключено из диагностического алгоритма.***

Точность результатов ПЭТ-части исследования определяется интенсивностью накопления 18F-ФДГ в опухоли и существенно различается при лимфомах различных гистологических типов. Всегда активно накапливают 18F-ФДГ лимфома Ходжкина и агрессивные неходжкинские лимфомы (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа, лимфома из клеток мантии, лимфома Беркитта, анапластическая крупноклеточная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа) – при этих типах лимфом результаты ПЭТ/КТ имеют высокую точность.

Индолентные лимфомы, такие как лимфоцитарная лимфома, фолликулярная 1-2 цитологического типа, экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, а также первичные кожные лимфомы (за исключением панникулито-подобной Т-клеточной лимфомы), характеризуются низкой интенсивностью накопления 18F-ФДГ, а значит невысокой точностью результатов ПЭТ/КТ. Применение ПЭТ/КТ при лимфомах этих гистологических типов в большинстве случаев не имеет преимуществ по сравнению с традиционно используемыми методами диагностики.

У больных индолентными лимфомами ПЭТ/КТ все чаще используется для диагностики трансформации и выбора места для проведения биопсии – появление очагов накопления 18F-ФДГ высокой интенсивности у больного индолентной лимфомой с большой вероятностью свидетельствует о ее трансформации, биопсию необходимо выполнять именно из очагов с максимальным накоплением 18F-ФДГ.

У больных с ВИЧ-инфекцией дифференциальная диагностика процессов, обусловленных активной лимфомой и активной ВИЧ-инфекцией, по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ невозможна.

При лимфомах, активно накапливающих 18F-ФДГ (лимфома Ходжкина и агрессивные неходжкинские лимфомы), ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять:

1. до начала лечения для уточнения стадии заболевания;
2. для оценки раннего ответа на лечение и подтверждения полноты ремиссии после завершения лечения (химиотерапии или химиолучевого);
3. для оценки распространенности рецидивного процесса (рестадирования);
4. для оценки эффективности противорецидивного лечения.

Применять ПЭТ/КТ для наблюдения за пациентами после первичного индукционного лечения в большинстве случаев считается нецелесообразным, так как метод не имеет убедительных преимуществ по сравнению с традиционно используемым диагностическим комплексом. Исключение составляют отдельные группы больных, у которых раннее начало противорецидивного лечения влияет на прогноз заболевания.

#### **ПЭТ/КТ до начала лечения**

***В настоящее время применение ПЭТ/КТ является стандартом при стадировании у всех больных лимфомами, активно накапливающими 18F-ФДГ.***

ПЭТ/КТ является наиболее точным методом для определения стадии заболевания у больных лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами. Специфичность ПЭТ/КТ на этом этапе диагностики превышает специфичность других используемых методов визуализации (в том числе КТ) и даже их комплекса, причем как в диагностике поражения лимфатических узлов, так и очагов экстранодального поражения. Применение ПЭТ/КТ приводит к изменению стадии у 20%-30% больных, однако на выбор лечения результаты ПЭТ влияют не более чем у 15% пациентов, преимущественно при изменении ранних стадий на распространенные.

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

Результаты исходной ПЭТ/КТ, выполненной до начала лечения, позволяют не только уточнить стадию заболевания, но и повышают точность оценки последующих ПЭТ/КТ исследований, проводимых для ранней оценки эффективности лечения и прогноза заболевания, а также определяющих возможность завершения лечения. Кроме того, исходные ПЭТ-данные очень важны для планирования объема лучевой терапии. Предполагается, что при использовании методик облучения только вовлеченных в процесс лимфатических узлов результаты исходной ПЭТ/КТ будут иметь еще большее значение.

При лимфомах редких гистологических типов данные ПЭТ/КТ, проведенной до начала лечения, позволяют оценить исходные метаболические характеристики опухоли у конкретного пациента, что определяет возможность или нецелесообразность (при низком накоплении 18F-ФДГ в опухоли) применения ПЭТ/КТ на последующих этапах.

#### ***Диагностика поражения костного мозга***

У больных лимфомой Ходжкина чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в диагностике поражения костного мозга очень высоки и составляют более 95%. Поэтому, если стадирование лимфомы Ходжкина проводится с использованием ПЭТ/КТ, дополнительное проведение трепанобиопсии костного мозга признано нецелесообразным.

У больных агрессивными неходжкинскими лимфомами, активно накапливающими 18F-ФДГ, точность диагностики поражения костного мозга по результатам ПЭТ/КТ также высока и существенно превосходит трепанобиопсию костного мозга. Результаты последних исследований доказали, что очаговый тип поражения костного мозга, выявляемый при ПЭТ/КТ,

с высокой точностью свидетельствует о его специфическом поражении. Ложноотрицательные результаты ПЭТ могут быть получены только в случае поражения очень малого объема костного мозга (менее 20%) или при диффузном типе поражения. Поэтому у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами при выявлении интенсивного накопления <sup>18</sup>F-ФДГ в очагах поражения (в лимфатических узлах или экстранодальных), но отрицательных результатах ПЭТ в отношении поражения костного мозга, трепанобиопсия костного мозга может быть показана только в небольшой группе больных, у которых эти данные влияют на терапию или прогноз.

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

### **ПЭТ/КТ для оценки эффективности лечения**

Общепризнана высокая точность ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения лимфом.

#### ***Ранняя оценка ответа на лечение***

Проводится по результатам промежуточной ПЭТ/КТ, которая выполняется перед 3-м циклом полихимиотерапии.

Доказано, что метаболический ответ опухоли на лечение (ПЭТ данные) существенно опережает по времени появление соответствующих анатомических изменений (КТ, МРТ, УЗИ данные).

Выполнение промежуточной ПЭТ/КТ исключает необходимость проведения контрольного КТ исследования после 3-4 циклов полихимиотерапии, если лечение протекает без осложнений.

При использовании ПЭТ/КТ в рутинной клинической практике целью промежуточного исследования является раннее выявление химиорезистентности для своевременной коррекции лечения.

Кроме того, многие исследователи показали, что для оценки прогноза заболевания результаты промежуточной ПЭТ/КТ более точны, чем традиционно используемые прогностические индексы (в частности, IPS при лимфоме Ходжкина и IPI при диффузной В-крупноклеточной лимфоме). Поэтому у больных, включенных в научные протоколы, на результатах промежуточной ПЭТ базируется риск-адаптированная стратегия лечения. Целью данной стратегии является раннее выявление по результатам промежуточной ПЭТ/КТ, с одной стороны, прогностически благоприятной группы больных для возможной дэскалации терапии, а с другой стороны – химиорезистентных больных для своевременной интенсификации лечения.

Высокое прогностическое значение негативных результатов промежуточной ПЭТ/КТ у больных лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами в настоящее время доказано. Однако накапливается все больше данных о низком прогностическом значении позитивных результатов ПЭТ, в частности у больных, которым проводилась иммунотерапия.

**Большинство исследований по ПЭТ-адаптированной стратегии лечения еще не завершены, полученные предварительные результаты неоднозначны и поэтому не могут использоваться в рутинной клинической практике.**

### ***Оценка полноты ремиссии***

Результаты ПЭТ/КТ позволяют идентифицировать больных с фиброзными резидуальными массами (не накапливают препарат – ПЭТ-негативные результаты) и с резидуальными массами с наличием остаточной опухоли (накапливают препарат – ПЭТ-позитивные результаты).

Выполнение ПЭТ/КТ после завершения лечения (химио- или химиолучевого) для подтверждения полноты ремиссии у больных лимфомами, активно накапливающими <sup>18</sup>F-ФДГ (лимфома Ходжкина и агрессивные неходжкинские лимфомы), является стандартом.

Прогностическое значение негативных результатов ПЭТ в оценке полноты ремиссии при лимфоме Ходжкина и агрессивных неходжкинских лимфомах очень высоко – приближается к 100%. Поэтому при этих лимфомах получение ПЭТ-негативных результатов свидетельствует о полной ремиссии заболевания независимо от отсутствия или наличия резидуальных масс любого размера.

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

Прогностическое значение позитивных результатов ПЭТ/КТ, выполненной после завершения лечения, существенно ниже из-за высокого процента ложноположительных результатов, обусловленных высокой частотой воспалительных процессов (микробных, грибковых, асептических некрозов в крупных резидуальных массах), а также свойствами самой терапии (ложноположительные результаты ПЭТ в оценке состояния частичной ремиссии после лечения ритуксимабом). Причем, частота ложноположительных результатов ПЭТ/КТ нарастает по мере увеличения интенсивности проводимой химиотерапии.



*Пациентам без резидуальных масс после завершения терапии при неосложненном течении заболевания и лечения, а также с наличием ПЭТ-отрицательных результатов промежуточного исследования ПЭТ/КТ для подтверждения полноты ремиссии может не проводиться.*

#### **ПЭТ/КТ при рецидивах**

ПЭТ/КТ для оценки распространенности рецидивного процесса и эффективности его лечения применяется по тем же показаниям и имеет те же сложности трактовки, что и у первичных больных. У больных с поздними рецидивами точность ПЭТ-диагностики в оценке распространенности рецидивного процесса высокая и не отличается от таковой при первичном стадировании. Исключение составляют больные с ранним рецидивом заболевания, у которых наличие посттерапевтических воспалительных изменений может снижать точность ПЭТ-диагностики (диагностика рецидивного процесса в легких, желудочно-кишечном тракте, подчелюстных лимфоузлах, миндалинах).

Первоначальные результаты отдельных исследований показали, что у рецидивных или первично рефрактерных больных лимфомой Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомой результаты ПЭТ/КТ, выполненной перед высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови, имеют прогностическое значение для отбора больных с благоприятным исходом, которые могут достигнуть длительной ремиссии (с ПЭТ-негативными результатами). Однако эти же исследования свидетельствуют о наличии большого количества ложноположительных результатов ПЭТ на этом этапе диагностики, так как предполагают возможность использования нескольких режимов индукционной химиотерапии для достижения ПЭТ-негативного ответа. Для прояснения данного аспекта использования ПЭТ/КТ необходимы дальнейшие исследования.

#### **ПЭТ/КТ при подозрении на трансформацию лимфомы**

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

#### **Оценка результатов ПЭТ/КТ**

При выполнении ПЭТ/КТ проводится изолированная оценка результатов КТ-части исследования по общепринятым критериям КТ-диагностики, ПЭТ-части и последующее сопоставление выявленных структурных и метаболических изменений.

Для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у больных лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-бальной шкале (Deauville, 2009г.). При этом интенсивность накопления <sup>18</sup>F-ФДГ в патологическом очаге

сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени:

1 балл – характеризуется отсутствием накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге;

2 балла – накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения;

3 балла – накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени;

4 балла – накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;

5 баллов – накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или диагностируется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

***Интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville должна проводиться комплексно – с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других маркеров ответа на лечение.***

При использовании метода в рутинной клинической практике результаты в 1, 2 и 3 балла по шкале Deauville, полученные как в процессе лечения, так и после его завершения, считаются ПЭТ-негативными – свидетельствуют о полном метаболическом ответе на лечении и приравняются к полной ремиссии заболевания независимо от наличия или отсутствия резидуальной опухолевой массы.

При использовании риск-адаптированной стратегии лечения у больных, включенных в научные протоколы, при анализе промежуточной ПЭТ/КТ (перед 3-м циклом полихимиотерапии) ПЭТ-негативными считаются только результаты в 1 и 2 балла по шкале Deauville, тогда как результаты в 3, 4 и 5 баллов расцениваются как ПЭТ-позитивные. Такой порог деления обеспечивает высокую точность выявления прогностически благоприятной (ПЭТ-негативной) группы больных, которым возможна деэскалация лечения в рамках проводимых научных протоколов.

Результаты в 4 и 5 баллов трактуются различно в зависимости от этапа лечения и от выявленной динамики по сравнению с исходными ПЭТ-данными. 4 балла с уменьшением интенсивности накопления 18F-ФДГ в патологическом очаге по сравнению с исходными данными при проведении ПЭТ в процессе ПХТ характеризуют наличие чувствительности к проводимому лечению. Подобный результат (4 балла с уменьшением интенсивности накопления 18F-ФДГ в очаге по сравнению с исходными данными), полученный после завершения лечения (ПХТ или химиолучевого), свидетельствует о наличии резидуальной активности опухоли и характеризует частичный метаболический ответ. 5 баллов с уменьшением интенсивности накопления 18F-ФДГ в патологическом очаге по сравнению с исходными данными при проведении ПЭТ в процессе ПХТ характеризуют низкую чувствительность к проводимой химиотерапии, а после завершения лечения – свидетельствует о наличии живой агрессивной опухоли и о неэффективности лечения. Результаты в 4 и 5 баллов

с увеличением интенсивности накопления по сравнению с исходными данными или с появлением новых очагов всегда (независимо от этапа лечения и используемой стратегии лечения – традиционная или риск-адаптированная) свидетельствуют о неэффективности лечения и о прогрессировании заболевания.

Однако необходимо помнить о возможности получения ложноположительных результатов ПЭТ, особенно у пациентов после интенсивной ПХТ, связанных с наличием воспалительных и инфекционных процессов, а также после проведения иммунотерапии. Поэтому ***одинокые ПЭТ-позитивные очаги, наличие которых вызывает необходимость интенсификации лечения, должны быть верифицированы.***

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

Тем не менее, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме для оценки эффективности лечения (как раннего ответа на лечение, так и полноты ремиссии) признано возможным использование относительного полуколичественного показателя  $\Delta\text{SUVmax} = (\text{SUVmax}_{\text{исходно}} - \text{SUVmax}_{\text{после 2 или 4 циклов иммунотерапии}}) \times 100 / \text{SUVmax}_{\text{исходно}}$ . ПЭТ-негативными считаются результаты при  $\Delta\text{SUVmax}$  более 66% для промежуточной ПЭТ/КТ после 2 циклов иммунотерапии или более 70% после 4 циклов иммунотерапии.

### **Сроки выполнения ПЭТ/КТ при оценке эффективности лечения**

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

Промежуточная ПЭТ/КТ выполняется максимально отсрочено после последнего введения химиопрепаратов, оптимально – непосредственно перед следующим (чаще всего перед 3-м) циклом полихимиотерапии.

Для оценки полноты ремиссии оптимальными признаны следующие сроки проведения ПЭТ/КТ: не ранее, чем через 3 недели после завершения химиотерапии (лучше через 6–8 недель) и не ранее, чем через 3 месяца после завершения лучевой терапии. Соблюдение указанных сроков обследования позволяет существенно повысить точность ПЭТ-диагностики в оценке резидуальных опухолевых процессов, что является ключевым моментом для принятия решения о возможности завершения терапии.

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

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

Таким образом, современные гибридные технологии с использованием метаболической ПЭТ-визуализации (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ) становятся неотъемлемой частью диагностического алгоритма у больных лимфомами. Накопленный опыт сделал очевидными не только огромные преимущества, но и целый ряд ограничений ПЭТ-диагностики при использовании 18F-ФДГ. Возможно, что использование данных ПЭТ в комплексе с другими показателями агрессивности опухоли, например, в сочетании с оценкой ее биомаркеров, позволит максимально точно стратифицировать больных лимфомами по факторам риска и оптимизировать их лечение.

### **Библиография**

1. Асланиди ИП, Мухортова ОВ, Катунина ТА, с соавт. Современные аспекты использования позитронно-эмиссионной томографии у больных лимфомами. Клиническая онкогематология, 2015; 1:13-25.
2. Adams HJ, Kwee TC, Vermoolen MA, et al. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. Eur Radiol, 2013; 23(8):2271-8.
3. Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, et al. Bone marrow 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography cannot replace bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma. American Journal of Hematology, 2014; 89(7):726-31.
4. Adams HJ, Kwee TC. Both Interim and End-of-Treatment 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Scans Have Low Value in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2016; 34(7):765-6.
5. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review. Ann Hematol. 2016; 95(1):11-8.
6. Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, et al. Lymphoma grading with FDG-PET/CT readdressed: Direct and timely histopathological correlation study. Acta Oncol. 2016; 55(3):386-90.
7. Adams HJ, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2016; 95(5):695-706.
8. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy. Ann Hematol. 2015; Oct 20. [Epub ahead of print]
9. Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, et al. Tumor necrosis at FDG-PET is an independent predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Radiol. 2016; 85(1):304-9.
10. Akkas BE, Vural GU. Standardized uptake value for 18F-fluorodeoxyglucose is correlated with a high International Prognostic Index and the presence of extranodal involvement in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2013;1.

11. Ansell SM, Armitage JO. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(6):571-80.
12. Araf S, Montoto S. The use of interim <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET to guide therapy in lymphoma. *Future Oncol*, 2013; 9(6):807-15.
13. Ayers EC, Fardin S, Gholami S, et al. Personalized Management Approaches in Lymphoma Utility of Fluorodeoxyglucose-PET Imaging. *PET Clin*, 2016, epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2016.02.001>
14. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *British Journal of Haematology*, 2014; 164:315-28.
15. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048-58.
16. Barrington SF, Fosse P, Withofs N, et al. Recommendations to stage and assess the response to therapy of lymphomas with [18F]FDG-PET-CT. *Médecine Nucléaire* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mednuc.2015.12.004>
17. Bodet-Milin C, Eugène T, Gastinne T. FDG-PET in Follicular Lymphoma Management *Journal of Oncology*, 2012; Article ID 370272, 8 p., doi:10.1155/2012/370272
18. 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; 37:1633-42.
19. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:181-200.
20. Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. *Ann Oncol*, 2011; 22:705-11.
21. Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*, 2013; 34(1):25-31.
22. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844–54.
23. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-68.
24. Cortés-Romera M, Sabaté-Llobera A, Mercadal-Vilchez S, et al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. *Clin Nucl Med*, 2014; 39(1):e46-52.
25. Cottreau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular profile and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2016. pii: clincanres.2825.2015. [Epub ahead of print]
26. Coyle M, Kostakoglu L, Evens AM. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2016; 7(2):108-25.

27. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012; 30:4508-14.
28. Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 (5); 2014(1):135-43.
29. Gallamini A, Kostakoglu L. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with lymphoma: a fox hunt? *Haematologica* 2012; 97(6): 797-9.
30. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. 2014; 99(6):1107-13.
31. Filippi AR, Piva C, Levis M, et al. Prognostic Role of Pre-Radiotherapy FDG-PET for Primary Mediastinal B-Cell Lymphomas Treated with R-CHOP or R-CHOP-like Chemotherapy plus Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2016, doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.057.
32. Hagtvedt T, Seierstad T, Lund KV, et al. Diffusion-weighted MRI compared to FDG PET/CT for assessment of early treatment response in lymphoma. *Acta Radiol*. 2015; 56(2):152-8.
33. Hutchings M. FDG-PET response-adapted therapy: is <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014; 28(1):87-103.
34. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *J Nucl Med*, 2009; 50:21S-30S.
35. Jackson AE, Smeltzer JP, Habermann TM, et al. The utility of restaging bone marrow biopsy in PET-negative patients with diffuse large B-cell lymphoma and baseline bone marrow involvement. *American Journal of Hematology*, 2014; 89(9): 865-7.
36. Kashyap R, Lau E, George A, et al. High FDG activity in focal fat necrosis: a pitfall in interpretation of posttreatment PET/CT in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013; 40:1330-6.
37. Kim SJ, Choi JY, Hyun SH, et al. The prognostic value of interim and end-of-treatment PET/CT in patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2016; 6:e395.
38. Kluge R, Kurch L, Montravers F, et al. FDG PET/CT in children and adolescents with lymphoma. *Pediatr Radiol*, 2013; 43(4):406-17.
39. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-art research on Lymphomas: role of molecular imaging for staging, prognostic evaluation, and treatment response. *Frontiers in Oncology, Cancer Imaging and Diagnosis*, September 2013; 3, Article 212.
40. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37(12):2307-14.
41. Lopci E, Zanoni L, Chiti A, et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39(5):864-71.
42. Meignan M, Hutchings M, Schwartz LH. Imaging in Lymphoma: The Key Role of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. *Oncologist*. 2015; 20(8):890-5.
43. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 23. [Epub ahead of print].

44. Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, et al. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:1095- 105.
45. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved field radiotherapy vs no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD: results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood*, 2012; 120(21).
46. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1598-607.
47. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL, et al. The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (INTERIM-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma: A multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *Am J Hematol*. 2015; 90(6):499-503.
48. Safar V, Dupuis J, Itti E, et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*, 2012; 30(2):184-90.
49. Simontacchi G, Filippi AR, Ciammella P, et al. Interim PET After Two ABVD Cycles in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Outcomes Following the Continuation of Chemotherapy Plus Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(5):1077-83.
50. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 89(4):854-62.
51. Storto G, Di Giorgio E, De Renzo A, et al. Assessment of metabolic activity by PET-CT with F-18-FDG in patients with T-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2010; 151:195-7.
52. Von Tresckow B, Engert A. The emerging role of PET in Hodgkin lymphoma patients receiving autologous stem cell transplant. *Expert Rev Hematol*, 2012; 5(5):483-6.
53. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V. et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39(1):4-12.

## Особенности лимфом детского возраста

Лимфаденопатия – увеличение (гиперплазия) органов лимфоидной системы, представляет одну из самых частых проблем педиатрии по частоте встречаемости, важности и сложности диагностических и терапевтических решений, поскольку развивается вследствие множества причин:

- у здоровых детей в разные возрастные периоды в процессе нормального физиологического развития
- как один из симптомов практически всех инфекционных и системных заболеваний
- как ведущее проявление патологии иммунной или гемопоэтической системы;
- в результате доброкачественной или злокачественной пролиферации

Спектр встречаемости различных видов НХЛ в этой возрастной группе уже, чем у взрослых пациентов, ограничен 3-мя большими группами, в лечении каждой из которых успех достигается при использовании протоколов, значимо различных по временной и дозовой интенсивности практически аналогичного набора лимфотропных цитотоксических химиопрепаратов, а адекватность инициальной тактики определяет прогноз этих фатальных заболеваний: НХЛ из зрелых В-клеток, из лимфоидных предшественников (лимфобластных) и из периферических Т-клеток и НК. Несколько особое положение занимает лимфома Ходжкина.

НХЛ у детей и подростков – в подавляющем большинстве:

- опухоли высокой степени злокачественности с диффузной гистологической структурой;
- высокая частота экстранодальных локализаций;
- быстрая генерализация с вовлечением костного мозга и ЦНС: всегда являются первично генерализованными, что определяет использование в качестве основной составляющей риск-адаптированной лекарственной терапии (химиотерапия +/- иммуно- и клеточная терапия);
- быстрый рост и высокая чувствительность к цитостатической лимфотропной полихимиотерапии.

В клинической картине результатом экстранодальных локализаций является многообразие презентации, часто в виде жизнеугрожающих синдромов: синдромы сдавления, острого живота, почечной недостаточности, синдрома лизиса опухоли и тяжелых метаболических расстройств, парезы, слепота, судороги, тяжелые инфекции. Первым больному с НХЛ может увидеть врач любой специальности - от врачей общей практики и службы неотложной помощи, хирургов, педиатров, невролога, эндокринолога и другие других узких специалистов. Отсюда – особенности диагностического подхода.

Основные вышеуказанные детали – те же, что уже перечислены для взрослой практике, Но – чрезвычайно важно – внимание к жалобам и анамнезу, включая детали и темпы развития, семейный анамнез.

На основании этих и общеклинических данных – определить правильную диагностическую тактику с целью ориентировать направление пациента в соответствующую клинику, причем с акцентом на временные показатели.

С момента обращения диагностика пациента с предположительным диагнозом лимфомы должна проводится по законам оказания неотложной помощи.

Во многом определяет прогноз НХЛ у детей и подростков поражение костного мозга.

Стадия IV определяется при морфологическом обнаружении  $\geq 5\%$  бластов или лимфомных клеток в миелограмме, это относится ко всем гистологическим типам.



Поражение ЦНС определяется при наличии:

- Любая опухоль ЦНС (по данным КТ, МРТ)
- Парез ЧМН (не за счет экстрадурального очага)
- Бласты, морфологически определяемые в ликворе
- Состояние поражения ЦНС должно обозначаться как – CNS positive/mass, CNS positive/palsy, CNS positive/blasts
- Поражение ликвора - обнаружение любого количества бластов
- Поражение ликвора неизвестно (не было пункции, технические проблемы)

## **Хронический лимфолейкоз**

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. В европейских странах его частота составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет >30:100 000 в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже и медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян.

### **Диагностика**

#### **1. Критерии диагноза**

Хронический лимфолейкоз и лимфома из малых лимфоцитов биологически представляют собой одну опухоль. Отличие между ними в том, что при хроническом лимфолейкозе в крови имеется значительный лимфоцитоз (>5000 моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при лимфоме из малых лимфоцитов (ЛМЛ) клинически манифестного лимфоцитоза нет, несмотря на поражение лимфатических узлов, селезенки, костного мозга.

### *1.1 Диагноз «хронический лимфолейкоз»*

Для постановки диагноза «хронический лимфолейкоз» требуются общий анализ крови и иммунофенотипическое исследование с использованием многоцветной проточной цитометрии, которое предпочтительнее выполнять по крови. Диагноз ставят при выявлении более 5000 моноклональных В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови.

Классический фенотип клеток ХЛЛ характеризуется экспрессией В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79b в сочетании с Т-клеточным маркером CD5 и активационным - CD23. Опухолевые клетки экспрессируют один тип легкой цепи иммуноглобулинов (каппа или лямбда). Интенсивность экспрессии В-клеточных антигенов (CD20, CD22, CD79b), а также поверхностных иммуноглобулинов на мембране клеток ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Реже встречается атипичный вариант ХЛЛ с фенотипом (CD19+, CD5+, CD23-), требующий анализа дополнительных маркеров. Рекомендуемая для диагностики ХЛЛ минимальная диагностическая панель должна включать следующие маркеры: CD19, CD5, CD23, CD20, каппа, лямбда. В качестве дополнительных диагностических маркеров рекомендуется использовать CD43, CD200, CD79b, CD81, ROR1. Часто рекомендуемые, но необязательные для диагностики и мониторинга опухолевой популяции ХЛЛ – CD22, FMC7, CD38, CD45. Определение IgM/IgD, CD11c при ХЛЛ рекомендуются нечасто. Пороговый уровень экспрессии мембранных антигенов принимается более 20%. Экспрессия ZAP-70 и CD38 на клетках ХЛЛ могут использоваться в качестве суррогатных маркеров прогноза. Дифференциальная диагностика ХЛЛ проводится с другими CD19+CD5+/- лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны, пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарная лимфома, волосатоклеточный лейкоз и др.). Наиболее частый иммунофенотип лимфомы из клеток зоны мантии - CD19+, CD5+, CD23-, CD200-, CD43+, CD38+, однако возможны и другие варианты. Иммунофенотип В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза крайне разнообразен и характеризуется высокой экспрессией В-клеточных маркеров, вариабельной экспрессией CD5, CD23.

Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) при ХЛЛ является важной частью комплексного обследования после завершения программы лечения. С этой целью исследуется периферическая кровь или костный мозг спустя 3 месяца после лечения или спустя 12 мес после аллотрансплантации. Мониторинг МОБ возможен с использованием двух методов – четырехцветной проточной цитометрии в соответствии с международным стандартным протоколом ERIC (чувствительность метода - 1 опухолевая клетка на 10<sup>4</sup> лейкоцитов) и аллель-специфической ПЦР генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. В зависимости от возможностей

современных цитометров в настоящее время используется 6-8-10-цветная проточная цитометрия, сопоставимая с чувствительностью АС-ПЦР (1 опухолевая клетка на 10<sup>5</sup> лейкоцитов). В таблице 1 представлена 6-цветная панель моноклональных антител для оценки МОБ при ХЛЛ. Проводится анализ не менее 500 000 клеток. Иммунофенотипическая МОБ-негативная ремиссия констатируется при наличии <0,01% клеток в крови или костном мозге.

Таблица 1.

6-цветная панель моноклональных антител для оценки минимальной остаточной болезни при хроническом лимфолейкозе.

| № | FITC | PE    | PC5.5 | PC7  | APC  | APC-Cy7 |
|---|------|-------|-------|------|------|---------|
| 1 | sIgκ | sIgλ  | CD19  | CD5  | CD20 | CD45    |
| 2 | CD22 | CD81  | CD19  | CD5  | CD45 | CD3     |
| 3 | CD43 | CD79b | CD38  | CD19 | CD5  | CD45    |

Мониторинг МОБ на этапе наблюдения или проведения поддерживающей терапии необходим для оценки кинетики элиминации опухолевого клона, прогнозирования течения заболевания, определения тактики дальнейшего ведения больного.

В окрашенных препаратах периферической крови и костного мозга лимфоциты имеют морфологию малых лимфоцитов с узким ободком цитоплазмы, плотным ядром, глыбчатым хроматином, без отчетливого ядрышка. Реже встречается морфология активированных лимфоцитов – с более широким ободком цитоплазмы синего цвета или краевой базофилией. Среди лимфоцитов около 5% могут составлять атипичные клетки (с расщепленными, складчатыми ядрами), а также пролимфоциты – более крупные клетки с неравномерно распределенным хроматином в ядре, 1-2 нуклеолами, что не противоречит диагнозу ХЛЛ. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток – теней Гумпрехта. При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируют пролимфоцитарный лейкоз, вариант которого (В- или Т-клеточный) устанавливается при иммунофенотипировании.

### 1.2 Диагноз «лимфома из малых лимфоцитов»

Лимфома из малых лимфоцитов диагностируется при наличии лимфаденопатии, и/или спленомегалии, и/или цитопении, вызванной поражением костного мозга, при условии, что абсолютное число моноклональных В-лимфоцитов в крови не превышает 5000 в 1 мкл. Иммунологический фенотип опухолевых В-лимфоцитов аналогичен ХЛЛ. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла, костного мозга или пораженного органа.

В гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры – псевдофолликулы, так называемые зоны роста,

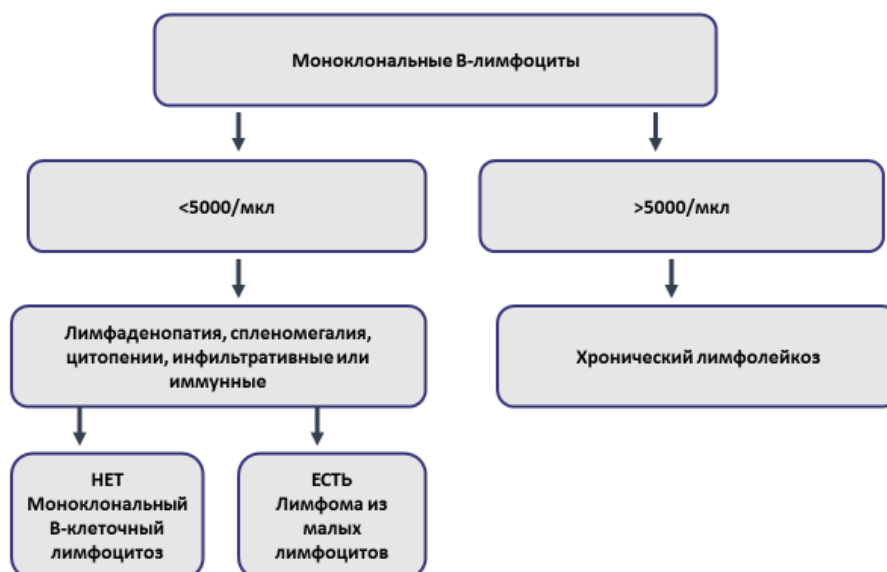
представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Детальное гистологическое описание дается в соответствующих разделах рекомендаций. При прогрессии ХЛЛ размер этих псевдофолликулов увеличивается, они могут сливаться. Дифференциальная диагностика между активным ХЛЛ и трансформацией Рихтера требует большого опыта со стороны патоморфолога. В таких случаях может иметь значение позитронно-эмиссионная томография. Для диагностики синдрома Рихтера необходимо биопсировать очаги со стандартизированным уровнем захвата радиофармпрепарата (SUV) >10.

### *1.3 Диагноз «моноклональный В-клеточный лимфоцитоз»*

ХЛЛ или лимфому из малых лимфоцитов можно заподозрить у пациента с небольшим лимфоцитозом, но числом моноклональных В-лимфоцитов <5000 в 1 мкл крови. Если по данным физикального обследования, КТ у пациента не выявляется лимфаденопатия, спленомегалия, а также нет цитопении вызванной поражением костного мозга, диагностируют моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВЛ). МВЛ – не заболевание, а состояние предрасположенности к ХЛЛ с частотой прогрессии в ХЛЛ 1–2% в год. Критерии диагноза ХЛЛ, ЛМЛ и МВЛ графически представлены на схеме 1.

Схема 1

Критерии диагноза ХЛЛ, МВЛ, ЛМЛ.



Феномен МВЛ был обнаружен в связи с разработкой новых высокочувствительных методов оценки минимальной остаточной болезни. При исследовании возможностей этих методов выяснилось, что моноклональные В-клеточные популяции, несущие те же самые иммунофенотипические признаки, что и клетки ХЛЛ, встречаются довольно часто. Более чем в 75% случаев иммунофенотипический профиль этих клональных популяций неотличим от иммунофенотипа ХЛЛ, то есть эти клетки экспрессируют CD5, CD23, слабо экспрессируют CD20 и поверхностные иммуноглобулины. В части случаев иммунофенотип этих В-клеточных клонов отличается (больше напоминает лимфому маргинальной зоны), и тогда они классифицируются следующим образом:

- атипичный ХЛЛ-подобный МВЛ: CD5+, CD20bright, вариабельная экспрессия CD23 (при условии, что нет транслокации с участием локуса Cyclin-D1);
- CD5-негативный МВЛ (не соответствующий ХЛЛ): CD5– и без признаков других атипичных маркеров лимфопролиферативных болезней (например, CD10 для префолликулярной лимфомы).

Таким образом, выявление клеток с фенотипом ХЛЛ в крови не означает наличие лимфопролиферативной болезни, поскольку клональная экспансия В-лимфоцитов может выявляться у здоровых людей. Частота МВЛ колеблется от 3,5 до 12% и зависит от географического региона, возраста выборки исследуемых лиц. Но более всего частота МВЛ зависит от чувствительности методики проточной цитофлуориметрии: чем чувствительнее метод, тем чаще выявляется МВЛ. Основную массу случаев МВЛ составляет его субклинический вариант, при котором лимфоцитоза нет. Такие случаи МВЛ обнаруживаются при исследовании здоровых людей высокочувствительными методами иммунофенотипирования. Число клональных В-лимфоцитов в 95% случаев меньше  $0,056 \times 10^9/\text{л}$ . Значительно реже встречается «клинический» МВЛ, при котором у пациента

обнаруживается невысокий лимфоцитоз. «Клинический» МВЛ представляет собой смесь случаев начальных этапов ХЛЛ и моноклонального В-клеточного лимфоцитоза. К сожалению, достоверных способов различить эти состояния нет. Риск прогрессии в лейкоз при клиническом МВКЛ, по данным разных исследований, колеблется от 1% до 4% в год. МВЛ имеет значение с психологической точки зрения для пациентов, которым ставят диагноз «лейкоз». Использование термина «лейкоз» в таких случаях несет в себе бессмысленный стресс. Также важно, что выявление популяции клеток с фенотипом ХЛЛ в крови у пациента с неясным легочным процессом, неврологической симптоматикой, очагами в печени, почках или головном мозге нельзя считать доказательством того, что эти проявления объясняются ХЛЛ.

#### *1.4 Гистологическая трансформация хронического лимфолейкоза*

У 3–5% пациентов с ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) или лимфома Ходжкина (ЛХ). Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера (СР). Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Во всех случаях локального быстрого увеличения лимфоузлов или существенного изменения клинической картины болезни (появления В-симптомов – внезапной потери веса, ночной потливости) необходимо выполнить биопсию лимфатического узла, костного мозга или экстранодального очага. Синдром Рихтера констатируется только на основании гистологического исследования.

Большинство случаев ДВКЛ на фоне лимфолейкоза относится к ABC-варианту по иммуногистохимическому алгоритму Hans-Choi. Существенное значение имеет констатация клональной связи между исходным клоном ХЛЛ и диффузной В-крупноклеточной лимфомой, появившейся на его фоне. Прогноз ДВКЛ, возникшей *de novo*, значительно лучше, чем в случаях, когда ДВКЛ представляет собой трансформацию исходного клона ХЛЛ. Такую связь можно установить по изотипу легкой цепи иммуноглобулинов. Если изотип исходного клона и ДВКЛ не совпадает, речь идет о ДВКЛ, возникшей *de novo*. Если изотип совпадает, клональная связь достоверно может быть установлена только по молекулярному анализу генов вариабельного региона иммуноглобулинов. Где возможно, рекомендуется определение клональной связи между ДВКЛ и ХЛЛ.

## **2. План обследования пациентов на момент установления диагноза**

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки. Осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови с определением уровня ретикулоцитов.
3. Проба Кумбса.
4. Стандартный биохимический анализ крови, включающий ЛДГ.
5. Иммунофенотипирование крови<sup>14</sup>.
6. УЗИ органов брюшной полости.
7. Рентгенография грудной клетки для выявления массивной лимфаденопатии.

<sup>14</sup> Минимальная панель иммунофенотипирования представлена в разделе «диагноз хронический лимфолейкоз»

8. Определение маркеров вируса гепатита В<sup>15</sup>.

<sup>15</sup> Всем пациентам, которым планируется назначение антител к CD20 (ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб), необходимо проводить развернутое вирусологическое обследование для выявления маркеров вируса гепатита В, включающее HBs-антиген, антитела к поверхностному антигену (анти-HBs), антитела к core-антигену (анти-HBcor) и качественное определение ДНК вируса гепатита В в крови. Этому вопросу применительно к ХЛЛ уделяется особое внимание, поскольку клетки ХЛЛ являются дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Латентная инфекция, вызванная HBV, выявляется у пациентов с ХЛЛ чаще. Значение маркеров HBV-инфекции и предполагаемые действия представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значение маркеров вирусного гепатита В

|                                      | HBs-Ag | Анти-HBc | Анти-HBs | ДНК HBV | Действия  |
|--------------------------------------|--------|----------|----------|---------|---|
| Не контактировал с HBV               | –      | –        | –        | –       | Провести вакцинацию<br>Противопоказаний к анти-CD20 нет   |
| Вакцинация проведена                 | –      | –        | +        | –       | Противопоказаний к анти-CD20 нет  |
| Реконвалесцент                       | –      | +        | +        | –       | Противопоказаний к анти-CD20 нет  |
| Возможное латентное носительство HBV | –      | +        | –        | +/-     | Контроль ДНК HBV каждые 2 месяца во время терапии анти-CD20, назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV |
| Неактивное носительство HBsAg        | +      | +/-      | –        | +/-     | Назначение противовирусных препаратов во время терапии анти-CD20+ + год после окончания   |
| Хронический гепатит В                | +      | *        | *        | +/-     | Отказаться от анти-CD20 или противовирусная терапия до терапии, весь период лечения + год после окончания**                     |

\* При выявлении HBs-антигена перечень показателей должен быть расширен, необходима консультация гепатолога.

\*\* При необходимости назначения анти-CD20 показан постоянный прием энтекавира 0,5 мг/сут. Энтекавир назначают на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром после завершения терапии ритуксимабом не определена. Если пациенту с ХЛЛ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира нет необходимости. Ламивудин не должен применяться у пациентов с ХЛЛ, поскольку речь всегда идет о длительном приеме противовирусных препаратов. К концу второго года приема ламивудина к этому препарату устойчиво более 40% штаммов HBV, к концу четвертого года приема – 70% штаммов HBV. При развитии устойчивости к энтекавиру показан переход на тенофовир 300 мг/сут.

К настоящему времени опубликованы данные об одном случае реактивации вируса гепатита В на фоне приема ибрутиниба, несмотря на то, что общее число пациентов, принимающих ибрутиниб, в мире

9. Пациентам моложе 55 лет рекомендуется проведение FISH на делецию 17(p).
10. Остальные исследования – по необходимости.

### 3. План обследования пациентов перед началом терапии

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки. Осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови с определением уровня ретикулоцитов.
3. Стандартный биохимический анализ крови, включающий ЛДГ.
4. Иммунофенотипирование крови, если не выполнялось ранее.
5. Определение маркеров вируса гепатита В, если не выполнялось ранее.
6. Исследование костного мозга (миелограмма).
7. Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием.
8. Проба Кумбса (прямая).
9. FISH на del(17p)<sup>16</sup>
10. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – при подозрении на синдром Рихтера.
11. При наличии возможности - мутации IgVH<sup>17</sup> и TP53<sup>18</sup>
12. Количественная оценка концентрации иммуноглобулинов А, М, G сыворотки желательна, но не необходима. У пациентов со снижением всех классов иммуноглобулинов инфекции возникают чаще.
13. При подозрении на трансформацию показана биопсия лимфоузла, костного мозга, экстранодального очага.
14. Остальные исследования выполняют, исходя из клинических показаний.

### 4. План обследования пациентов по завершении терапии

Оценку ремиссии проводят двухкратно: через 1 месяц и через 3 месяца от даты последнего курса. Через месяц достаточно анализа крови, осмотра пациента и УЗИ органов

---

превышает 25 000. Пока не ясно, возможно ли безопасное назначение ибрутиниба пациентам с HBS-антигеном.

<sup>16</sup> Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех пациентов, имеющих показания к началу терапии. В предшествующей версии рекомендаций FISH не рекомендовалось проводить пациентам, у которых нет показаний к началу терапии. В настоящее время у этой группы больных появилась реальная терапевтическая альтернатива – ибрутиниб. Где возможно, пациентам с делецией 17(p) необходимо проведение аллогенной трансплантации. В связи с этим срок выявления del(17p) имеет значение. Поэтому скрининг на del(17p) предпочтительнее у пациентов, которым может быть проведена аллогенная трансплантация на момент установления диагноза. При выявлении del(17p) показано проведение HLA-типирования пациента и потенциальных доноров. При малейшем подозрении на лимфому из клеток мантийной зоны показано исследование t(11;14).

<sup>17</sup> Мутации VH-генов имеют прогностическое значение. В настоящее время прогноз у пациентов с ХЛЛ оценивают по международному прогностическому индексу для ХЛЛ (см. раздел 5.1). Индекс требует оценки бета-2-микроглобулина, мутационного статуса VH-генов, а также цитогенетического исследования. Где возможно, рекомендуется определение этих показателей. У пациентов с мутациями VH-генов, достигших быстрого полного ответа (после 2 – 3 циклов) возможно сокращение доз препаратов или числа циклов FCR/BR. При это ремиссии у данной группы больных столь же длительны.

<sup>18</sup> Мутации TP53 имеют такое же значение, как и делеция 17p.



брюшной полости. Финальную оценку проводят через 3 месяца. Она включает в себя следующее:

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки. Осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови.
3. Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием – в рамках клинических исследований.

Пациентам с клинической полной ремиссией желательно исследование минимальной остаточной болезни с помощью многоцветной проточной цитофлуориметрии. При выявлении остаточных клеток ХЛЛ констатируется частичная ремиссия по факту выявления минимальной остаточной болезни. В этом случае в исследовании костного мозга нет необходимости. Если в крови клетки ХЛЛ не определяются, показано исследование костного мозга. При отсутствии минимальной остаточной болезни в костном мозге, а также отсутствии инфильтрации костного мозга клетками ХЛЛ констатируется полная ремиссия.

Критерии ремиссии приводятся в последнем разделе рекомендаций.

## 5. Определение стадии

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

Таблица 3

Стадии ХЛЛ по Binet

| Стадия | Характеристика  | Медиана выживаемости, мес. | % больных в дебюте |
|--------|---|----------------------------|--------------------|
| A      | Hb >100 г/л, тромбоциты $>100 \times 10^9$ /л<br>Поражено <3 лимфатических областей | >120                       | 60                 |
| B      | Hb >100 г/л, тромбоциты $>100 \times 10^9$ /л<br>Поражено >3 лимфатических областей | 61                         | 30                 |
| C      | Гемоглобин < 100 г/л<br>или уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л              | 32                         | 10                 |

Лимфатические области:

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

### 5.1 Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (МПИ) для хронического лимфолейкоза разработан на основании анализа выживаемости 3472 пациентов, включенных в восемь исследований, проводившихся в Европе и США. Индекс основан на пяти параметрах:

1. наличие del(17p) и/или мутаций TP53,
2. мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов,
3. уровень бета-2-микроглобулина,
4. стадия,
5. возраст пациентов.

Каждому из этих показателей присвоен балл, отражающий отношение рисков прогрессии или смерти (таблица 4). МПИ для ХЛЛ позволяет дискриминировать пациентов на четыре группы: низкая (0–1 балл), промежуточная (2–3 балла), высокая (4–6 баллов) и очень высокая (7–10 баллов). Общая выживаемость (ОВ) в этих группах показана в таблице 5. Существуют данные, что индекс позволяет стратифицировать пациентов в рецидиве ХЛЛ.

Таблица 4

Международный прогностический индекс

| Параметр                        | « – » значение   | ОР  | Баллы       |
|---------------------------------|------------------|-----|-------------|
| TP53 (17p)                      | Делеция/мутация  | 4,2 | 4           |
| Статус IgVH                     | Без мутаций      | 2,6 | 2           |
| B2M, мг/л                       | >3,5             | 2,0 | 2           |
| Стадия                          | B/C или Rai I-IV | 1,6 | 1           |
| Возраст                         | >65 лет          | 1,7 | 1           |
| <b>Возможные значения шкалы</b> |                  |     | <b>0–10</b> |

Таблица 5

Общая выживаемость больных в группах по МПИ

| Группа риска | Балл | N (%) больных | 5-летняя ОВ |
|--------------|------|---------------|-------------|
|--------------|------|---------------|-------------|

|               |      |           |       |
|---------------|------|-----------|-------|
| Низкая        | 0–1  | 340 (29%) | 93,2% |
| Промежуточная | 2–3  | 464 (39%) | 79,4% |
| Высокая       | 4–6  | 326 (27%) | 63,6% |
| Очень высокая | 7–10 | 62 (5%)   | 23,3% |

## 6. Формулирование диагноза

Диагноз «хронический лимфолейкоз» складывается из пяти составляющих.

1. Стадия по классификации Binet указывается на текущий момент. В диагнозе рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размеры >5 см, образование конгломератов).
2. Указание группы риска ХЛЛ по международному прогностическому индексу. Если известен только статус TP53, указывается высокий риск.
3. Информация о предшествующей терапии.
4. Фаза: без показаний к терапии, ремиссия, ранний рецидив, поздний рецидив (первый, второй, n-ый), прогрессирование.
5. Осложнения.

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

Примеры формулирования диагноза:

- ХЛЛ, стадия А, МПИ 0, без показаний к терапии;
- ХЛЛ, стадия В, МПИ 4, массивная абдоминальная лимфаденопатия, высокий риск;
- ХЛЛ, стадия В, МПИ 5, состояние после шести курсов FC, ремиссия;
- ХЛЛ, стадия А, состояние после терапии хлорамбуцилом, прогрессирование;
- ХЛЛ, стадия С, МПИ 3, аутоиммунная гемолитическая анемия II степени тяжести;
- ХЛЛ, стадия С, состояние после пяти курсов FCR, шести курсов R-CHOP, монотерапии алемтузумабом, третий рецидив. Аспергиллез легких.

## 7. Лечение

### 7.1 Показания к началу терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза

Около 30% пациентов (две трети больных со стадией А в дебюте) имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. У небольшой группы пациентов с тлеющим течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии.

Вследствие этого терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии следующих показаний по критериям IwCLL 2008 [1,А]:

1. Один или более симптомов интоксикации:
  - потеря веса >10% массы тела за 6 месяцев (если пациент не принимал меры к похуданию);
  - слабость (ECOG  $\geq$  2, нетрудоспособность);
  - субфебрильная лихорадка без признаков инфекции;
  - ночные поты, сохраняющиеся более месяца 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 органа.
5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия.
6. Время удвоения лимфоцитов (ВУЛ) менее 6 месяцев.

Пациенты в стадии А с АИГА или ИТП должны получать лечение по поводу этих осложнений (например, преднизолон), а не противолейкозную терапию. Если аутоиммунное осложнение плохо отвечает на терапию стероидами, возможно применение направленной на ХЛЛ иммунохимиотерапии. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции сами по себе не являются показаниями к лечению.

Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p не является показанием к началу терапии. Некоторые пациенты со стадией А и делецией 17p могут длительное время не нуждаться в лечении (особенно, пациенты с соматически гипермутированными IGVH генами).

## 7.2 Обоснование лечебной тактики

Выбор терапии у пациентов с ХЛЛ базируется на трех группах факторов:

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

Хронический лимфолейкоз в настоящее время неизлечим, и большинство заболевших пожилые люди. В связи с этим возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний определяют цели лечения в большей мере, чем биологическая характеристика опухолевых клеток (кроме делеции 17p и мутаций TP53). Поэтому распределение пациентов на терапевтические группы основывается на их соматическом статусе и коморбидности (табл. 6).

Выделяют три терапевтические группы. У пациентов с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности с эрадикацией минимальной остаточной болезни, поскольку только такая тактика может привести к увеличению продолжительности жизни. У пациентов преклонного возраста со множеством сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. У пациентов старческого возраста с органной недостаточностью цель лечения паллиативная. Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний – CIRS (Cumulative Illness Rating Score). В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. В настоящее время понятие «значимая коморбидность» не может быть объективно и воспроизводимо определено. В связи с этим распределение пациентов на терапевтические группы определяется решением врача.

Таблица 6

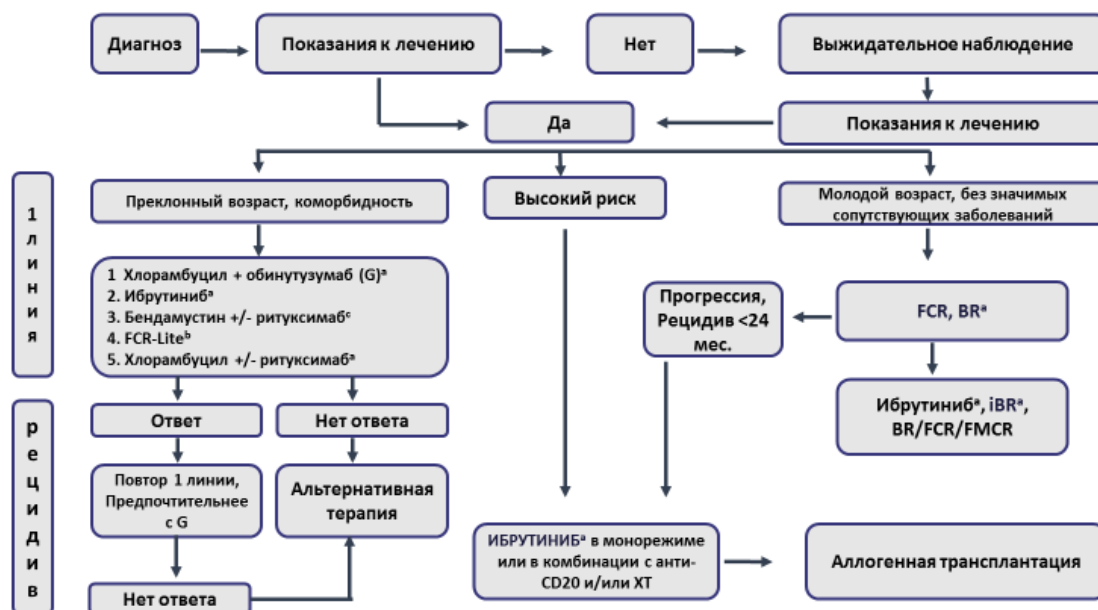
## Подразделение на группы пациентов с ХЛЛ

| <b>Коморбидность, возраст</b> | Нет значимой коморбидности            | Значимая коморбидность                    | Старческий возраст, органные недостаточности |
|-------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| <b>Цель терапии</b>           | Долгосрочная ремиссия, эрадикация МОБ | Контроль над болезнью, низкая токсичность | Паллиативная                                 |

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

Схема 2.

## Алгоритм терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом



### 7.3 Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) [I, V]. Эта рекомендация основывается на результатах исследований, показавших превосходство режима FC над монотерапией флударабином, а также на рандомизированном исследовании CLL8, в котором впервые в истории лечения ХЛЛ показано увеличение общей выживаемости больных. Обновленные в 2016 году результаты исследования CLL8 показали, что в группе FCR число выживших при медиане наблюдения, равной 4,9 года, составило 69,4% по сравнению с 62% в группе FC (отношение рисков [OR] = 0,68, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,535–0,858,  $p = 0,001$ ). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) у больных с мутациями IGHV, получавших лечение по схеме FCR, не достигнута.

Отдаленные результаты первого исследования режима FCR, проведенного в MD Anderson Cancer Center, свидетельствуют о том, что 6-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составляет 77 и 51%, соответственно, однако при этом режим FCR ассоциируется с высокой частотой развития нежелательных явлений (НЯ), особенно цитопении и инфекционных осложнений. Так, например, в исследовании CLL8 лейкопения и нейтропения 3–4-й степени тяжести согласно общим критериям токсичности (СТС) наблюдались у 24 и 34% пациентов, получавших FCR, у 25% зафиксировано развитие инфекций 3–4 степени тяжести. Снижение токсичности возможно за счет уменьшения доз химиотерапевтических препаратов (FCR-Lite), снижения числа курсов FCR либо путем замещения флударабина и циклофосфамида бендамустином. Для пациентов без мутаций IGHV и цитогенетических аномалий, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом (del(17p), del(11q)), возможно сокращение числа курсов без снижения эффективности лечения.

По данным исследования II фазы, режим BR (бендамустин + ритуксимаб) сопровождается меньшей частотой нейтропении и инфекций 3–4-й степени тяжести по шкале CTC (10,3 и 6,8% пациентов, получавших BR в терапии первой линии). В исследовании CLL10 показано, что режим BR менее токсичен по сравнению с режимом FCR, хотя и менее эффективен. 564 пациента с хорошим соматическим статусом ( $\leq 6$  баллов по шкале CIRS, клиренс креатинина  $>70$  мл в минуту) без делеции 17p были рандомизированы на шесть циклов FCR или BR. Частота общего ответа (ОО) в обеих группах составила 97,8%. Частота полных ремиссий была выше у пациентов, получавших FCR (40,7% против 31,5%,  $p = 0,026$ ). Эрадикация минимальной остаточной болезни была достигнута у 74,1% больных в группе FCR и 62,9% в группе BR ( $p = 0,024$ ). Медиана БПВ также оказалась больше в группе FCR (53,7 месяца против 43,2, отношение рисков = 1,589, 95% ДИ 1,25–2,079,  $p = 0,001$ ). Авторы отметили небольшие различия в группах пациентов до лечения. Вариант ХЛЛ без мутаций IGHV был выявлен у 55% пациентов, получавших FCR, и 68% получавших BR ( $p = 0,003$ ). Больных старше 70 лет было 14% в группе FCR и 22% в группе BR ( $p = 0,020$ ), поэтому в группе BR оказалось больше пациентов с менее благоприятным прогнозом. У больных, получавших FCR, среднее число курсов лечения было меньше (5,27 против 5,41,  $p = 0,017$ ). Нейтропения и инфекционные осложнения 3–4-й степени тяжести по CTC значительно чаще регистрировались в группе FCR (87,7% против 67,8%,  $p < 0,001$ , и 39,8% против 25,4%, ( $p = 0,001$ ), особенно у пациентов старше 65 лет (48,4% против 26,8%,  $p = 0,001$ ). Частота развития анемии и тромбоцитопении, а также случаев смерти, связанной с лечением, между группами статистически достоверно не отличалась (3,9% против 2,1%). Результаты показывают более высокую эффективность FCR в отношении частоты полных ремиссий, частоты эрадикации минимальной остаточной болезни и беспрогрессивной выживаемости. В связи с этим FCR остается стандартом терапии первой линии у пациентов с хорошим соматическим статусом. Применение режима FCR у пожилых ассоциируется с более высоким риском развития тяжелой нейтропении и инфекционных осложнений, поэтому для пожилых пациентов с хорошим соматическим статусом и высоким риском инфекций в качестве альтернативной терапии первой линии должен быть рассмотрен режим BR, хотя он и уступает FCR по эффективности. Более того, в исследовании CLL10 показано, что эффективность режимов BR и FCR у пациентов старше 65 лет сопоставима. В многоцентровом российском исследовании показано, что режим BR разумно безопасен и высокоэффективен в терапии первой линии у пациентов с ХЛЛ при назначении бендамустина в дозе  $90 \text{ мг/м}^2$  с комбинации ритуксимабом в дозе  $375 \text{ мг/м}^2$  в 1 цикле и  $500 \text{ мг/м}^2$  в циклах 2 – 6.

Использование моноклонального антитела к CD52 алемтузумаба в комбинации с FC ассоциируется с высокой токсичностью, цитопенией и инфекционными осложнениями. В международном клиническом исследовании III фазы группы HOVON использование комбинации флударабина, циклофосфамида и подкожно вводимого алемтузумаба (FCA) привело к более высокой по сравнению с режимом FC частоте оппортунистических инфекций без увеличения смертности, связанной с терапией. Исследование III фазы, проводимое французской группой, по сравнению FCR и FCA в качестве терапии первой линии, было завершено раньше срока из-за высокой токсичности в группе FCA. Комбинация FC с алемтузумабом не должна использоваться у больных в первой линии.

#### 7.4 Лечение пожилых пациентов со значимой коморбидностью

Ранее у этой категории пациентов нередко применялась монотерапия флударабином. В настоящее время данное лечение не рекомендуется. Монотерапия флударабином в 5-дневном формате менее эффективна по сравнению с режимом FC и оказывает более выраженный иммуносупрессивный эффект. В исследовании CLL5 немецкой группы показано, что монотерапия хлорамбуцилом более безопасна по сравнению с монотерапией флударабином [45]. Кроме того, у пациентов, получавших флударабин, чаще выявлялись вторые опухоли (26% против 15%,  $p = 0,07$ ), включая опухоли кожи (11% против 2%,  $p = 0,07$ ), и синдром Рихтера (9% против 2%,  $p = 0,05$ ).

Долгое время стандартным выбором у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями оставался хлорамбуцил. Добавление моноклонального антитела против CD20 к хлорамбуцилу улучшает результаты лечения при приемлемой токсичности. В двух нерандомизированных исследованиях P. Hillmen и R. Foа, выборки больных в которых различались по коморбидности, показано, что добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу увеличивает медиану беспрогрессивной выживаемости с 18 до 24 месяцев, кроме пациентов с del11q, у которых БПВ составила 12 месяцев.

Принципиальным шагом вперед является добавление к хлорамбуцилу моноклонального антитела II типа обинтузумаба. Эта комбинация изучалась в исследовании CLL11. В исследование включен 781 пациент с сопутствующими заболеваниями ( $>6$  баллов по шкале CIRS и/или клиренс креатинина  $<70$  мл в минуту). Пациентов рандомизировали на три группы: монотерапия хлорамбуцилом (Clb), комбинация хлорамбуцила с ритуксимабом (R-Clb) и комбинация хлорамбуцила с обинтузумабом (GA101 [G-Clb]). Частота инфузионных реакций и особенно тяжелых инфузионных реакций была выше при применении G-Clb в сравнении с R-Clb (реакции 1–4-й и 3–4-й степени по СТС: 66 и 20% по сравнению с 38 и 4%, соответственно). Это связано с более быстрым разрушением клеток ХЛЛ и активацией нормальных иммунных клеток. Инфузии препарата следует проводить при наличии доступа к средствам экстренной медицинской помощи с адекватным мониторингом. У пациентов с большой массой опухоли оправдана предфаза в виде 1 – 2 курсов монотерапии хлорамбуцилом, направленной на уменьшение массы опухоли. Адекватная профилактика инфузионных реакций (премедикация антигистаминными препаратами и дексаметазоном в/в, введение первой дозы в два этапа, профилактический отказ от антигипертензивных препаратов) позволяет справляться с инфузионными реакциями. В большинстве случаев они возникают только при первой инфузии обинтузумаба, так как гиперлимфоцитоз обычно полностью разрешается за неделю.

Важно и то, что цитопении, особенно нейтропения, чаще наблюдались в группах пациентов, получавших режимы G-Clb и R-Clb, по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом (нейтропения 3–4 степени по СТС: 33 и 28% против 10%), но это не приводило к увеличению частоты инфекционных осложнений (инфекционные осложнения 3–4-й степени по СТС: 12, 14 и 14%). Наибольшая частота ответа и полных ремиссий отмечалась в группе G-Clb (ОО – 77,3%,



ПО – 22,3%). В группе R-Clb ОО и ПР составили 65,6 и 7,3%, в группе хлорамбуцила 31,4 и 0%. Режим G-Clb позволяет добиться эрадикации МОБ в периферической крови и костном мозге у 37,6 и 19,5% пациентов, соответственно. Медиана БПВ у пациентов, достигших полной МОБ-негативной ремиссии в группе обинутузумаба с хлорамбуцилом достигла 56,4 мес. Медиана БПВ у больных, получавших монотерапию хлорамбуцилом, составила всего 11,1 месяца, у пациентов в группе R-Clb – 16,3 месяца ( $p < 0,0001$ ). Обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом позволяет увеличить БПВ до 28,7 месяца ( $p < 0,0001$  в сравнении с R-Clb и хлорамбуцилом). Имеется тенденция к увеличению общей выживаемости. Медиана времени до следующей терапии у пациентов, получавших G-Clb, составила 51,1 месяца.

Комбинация офатумумаба и хлорамбуцила (O-Clb), другого антитела к CD20, изучалась в исследовании OMB110911. Сравнивали монотерапию хлорамбуцилом и комбинацию офатумумаба и хлорамбуцила (O-Clb). В исследование были включены 447 первичных пациентов с ХЛЛ, которые имели противопоказания к назначению флударабина. По сравнению с монотерапией хлорамбуцилом частота ОО и ПО была значительно выше при добавлении офатумумаба (ОО – 82%, включая 12% ПО, против 69%, включая 1%, соответственно,  $p < 0,001$ ); медиана БПВ также была выше в группе O-Clb (22,4 месяца против 13,1,  $p < 0,001$ ). До сих пор не опубликованы результаты ни одного рандомизированного прямого сравнительного исследования офатумумаба с другим моноклональным антителом к CD20. Сравнение разных исследований показывает, что результаты применения O-Clb лучше, чем R-Clb в исследовании CLL11, но уступают комбинации G-Clb.

У пожилых пациентов также возможно применение дозоредактированных режимов с флударабином. В режиме FCR-Lite использовались уменьшенная доза флударабина и циклофосфида (F: 20 мг/м<sup>2</sup> вместо 25 мг/м<sup>2</sup>, C: 150 мг/м<sup>2</sup> вместо 250 мг/м<sup>2</sup>) и большая доза ритуксимаба (в 1-й и 15-й дни каждого цикла) с последующим введением ритуксимаба в течение 3 месяцев в качестве поддерживающей терапии до прогрессии. Общий и полный ответ у 65 пациентов составил 94 и 73%, соответственно, а медиана ВБП – 5,8 года: более благоприятный результат по сравнению с результатами режима FCR. Частота возникновения цитопений и инфекционных осложнений 3–4 степени по CTC составила 11 и 6%, соответственно, что ниже, чем аналогичные показатели при применении стандартного режима FCR. Однако данное исследование не вполне описывает группу пожилых больных: медиана возраста пациентов была всего 58 лет.

Французская исследовательская группа изучала режим FC4R6 в котором флударабин и циклофосфан назначались в стандартных дозах, однако проводилось всего 4 цикла. Ритуксимаб вводился 6 раз: в первых 2 циклах дважды (в 1 и 15 дни) и далее по 1 введению в циклах 3 и 4. Частота ОО составила 93,6%, частота ПО – 19,7%, отсутствие МОБ зарегистрировали у 36,7% больных в популяции пациентов с хорошим соматическим статусом старше 65 лет. Общей выживаемости 36 месяцев достигли 87,4% пациентов. У 20 пациентов, ранее не получавших лечение, было успешно изучено добавление леналидомида с увеличением дозы от 5 до 15 мг к описанной выше схеме FCR-Lite (FCR-L или FCR2). Всего после четырех циклов FCR2 с рутинным

введением пегфилграстима частота ОО и ПО достигла 95 и 75%, нейтропения и инфекционные осложнения 3–4 степени по СТС зарегистрированы в 52 и 8% случаев, соответственно.

Австралийская исследовательская группа изучала схемы терапии FCR3 и FCR5. В них флударабин и циклофосфамид назначались перорально в течение 3 или 5 дней и режим FR5, включающий прием флударабина, в течение 5 дней (F: 24 мг/м<sup>2</sup>, C: 150 мг/м<sup>2</sup>) в комбинации с обычной дозой ритуксимаба. В исследование были включены 120 первичных больных старше 65 лет; частота ОО и ПО составила 95 и 51% (FCR3), 97 и 79% (FCR5) и 95 и 38% (FR5), соответственно. Наблюдалась преимущественно гематологическая токсичность. Тем не менее у 34% пациентов, получавших FCR5, лечение было завершено раньше срока из-за токсичности. Только 44% больных, получавших лечение по этой схеме, удалось пройти шесть циклов терапии, чем можно объяснить меньшую ВБП при использовании FCR5.

В наблюдательном исследовании чешской исследовательской группы 108 пациентов (медиана возраста 69 лет; медиана количества баллов по CIRS = 5) получали терапию по схеме FCR с редукцией доз флударабина и циклофосфамида на 50% и ритуксимабом в полной дозе [Q-Lite]. Частота ОО составила 81%, ПО – 37%, однако медиана ВБП составила всего 28 месяцев, а ОВ – 79% через 2 года.

По данным российского рандомизированного исследования, применение режима FCR-Lite позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования пожилых больных ХЛЛ до 37,1 месяца (по сравнению с 26 месяцами при применении режима Chl-R).

Таким образом, разные дозоредуцированные режимы FCR оказались приемлемыми и менее токсичными, но они могут быть менее эффективными, чем стандартный режим FCR. Группы пациентов, участвующих в этих исследованиях, не в точности характеризуют контингент пожилых больных. Эти пациенты были моложе и имели лучший соматический статус, чем пожилые пациенты со значимыми сопутствующими заболеваниями, участвовавшие в исследовании CLL11.

В исследовании MABLE сравнивались режимы BR и Clb-R у пожилых пациентов. 357 больных (как первичных, так и с рецидивом), рандомизировались на режимы BR и Clb-R в соотношении 1:1. В исследовании показана более высокая частота полных ремиссий в группе BR, а также увеличение БПВ (39,6 месяца против 29,9, соответственно,  $p = 0,003$ ). Выборка пациентов в этом исследовании отличается от выборки CLL11 (медиана CIRS=3). Также важно, что выборка была смешанной, включались как первичные пациенты, так и с рецидивом.

На основании указанных данных преимущественным режимом терапии для пожилых пациентов со значимой сопутствующей патологией является комбинированная терапия обинутузумабом и хлорамбуцилом. В последней публикации исследования CLL11 показано, что медиана времени до следующей терапии составляет 51 месяц. Исследование CLL11 точнее всего соответствует группе пожилых больных с коморбидностью. Дозоредуцированные

режимы с флударабином и бендамустином могут применяться в терапии у этой группы пациентов в качестве альтернативы.

В 2015 году опубликованы данные исследования Resonate-2, в котором сравнивались монотерапия ибрутинибом и хлорамбуцилом в первой линии терапии ХЛЛ у пожилых пациентов. В исследование были включены 272 пациента старше 65 лет. Большая часть из включенных не являлась кандидатами на FCR-подобные режимы, но лишь у немногих отмечалась тяжелая коморбидность (только 44% имели клиренс креатинина  $<70$  мл/мин и 33% CIRS $>6$ ). Медиана возраста больных составила 73 года (70% пациентов были старше 70 лет), 45% пациентов имели III или IV стадию по Rai, 20% – делецию 11q22.3. В исследовании продемонстрировано значительное превосходство ибрутиниба по сравнению с хлорамбуцилом по всем показателям. Продemonстрировано увеличение БПВ на фоне приема ибрутиниба до 92,5% в течение 24 месяцев (в группе хлорамбуцила медиана БПВ составила 15 месяцев), а также снижение риска смерти на 84%. Терапия ибрутинибом в первой линии не сопровождалась значительным повышением нежелательных явлений и не требовала пребывания пациентов в стационаре. При медиане срока наблюдения за больными, получавшими ибрутиниб 24 месяца, прогрессия наблюдалась всего у трех пациентов.

Ибрутиниб был одобрен американскими органами здравоохранения для лечения пациентов с ХЛЛ в первой линии терапии и внесен в рекомендации NCCN в качестве терапии первой линии пожилых пациентов. В мае 2016 года Ибрутиниб зарегистрирован для применения в первой линии терапии взрослых пациентов с ХЛЛ в России.

#### *7.5 Лечение пациентов старческого возраста*

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

#### *7.6 Поддерживающая терапия*

К настоящему времени опубликовано несколько исследований по использованию антител к CD20 в качестве поддерживающей терапии при ХЛЛ. Данные об эффективности свидетельствуют, что при достижении частичной ремиссии, выявлении остаточной популяции клеток ХЛЛ в крови или костном мозге поддерживающая терапия ритуксимабом может увеличивать время до рецидива. Недавно представленные данные французского исследования FC4R6 говорят о том, что поддерживающая терапия ритуксимабом увеличивает БПВ, но не ОВ и приводит к значительному увеличению нейтропений и числа инфекций. Экспертный совет Российского общества гематологов не выработал консенсуса по этому вопросу.

### 7.7 Выбор терапии второй и последующих линий

Выбор терапии при рецидивах зависит от следующих факторов:

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

У пациентов с ранним рецидивом руководствуются рекомендациями, представленными в разделе «лечение ХЛЛ высокого риска».

У пациентов с поздним рецидивом выбор зависит от терапии первой линии. Повторные флударабин-содержащие курсы возможны при условии, что при проведении этой терапии в первой линии не наблюдалась значительная токсичность – тяжелые затяжные цитопении, повлекшие за собой многомесячные перерывы в лечении, и развитие тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии второй линии можно вернуться к той же схеме. Если ранее лечение проводилось по программе FC, в качестве второй линии может применяться FCR. У больных с цитопениями может быть эффективен режим R-HDMP (ритуксимаб в сочетании с высокими дозами стероидов). В исследованиях II фазы получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустин + ритуксимаб). У пациентов, ранее получавших хлорамбуцил, может быть эффективна терапия бендамустином, режимами BR и FCR-Lite.

Результаты трех исследований говорят о высокой эффективности ибрутиниба в терапии рецидивов ХЛЛ. Эффективность монотерапии ибрутинибом у больных с рецидивами составляет 71–90%. Эффективность комбинации бендамустина, ритуксимаба и ибрутиниба (iBR) значительно превосходит эффективность режима BR у больных без делеции 17p. Медиана БПВ у пациентов, получавших режим BR, составила 13,3 месяца, в то время как в группе iBR медиана не достигнута (2-летняя БПВ составила 75%). Проведенное международной группой исследователей не прямое сравнение результатов двух разных трайлов говорит о сопоставимой эффективности монотерапии ибрутинибом и режима iBR у больных с рецидивами ХЛЛ. Эти данные нуждаются в подтверждении в рандомизированном исследовании, но дополнительно подчеркивают высокую эффективность препарата. Ибрутиниб сопоставимо эффективен в группе больных высокого риска, у пациентов с маркерами неблагоприятного прогноза (рефрактерность к пуриновым аналогам, неблагоприятные хромосомные аберрации). Важный вывод этих исследований в том, что чем раньше начата терапия ибрутинибом, тем более она эффективна. Последние данные исследования HELIOS показывают, что БПВ2 (бепрогрессивная выживаемость после повторного лечения) при iBR лучше, чем при BR. При этом ибрутиниб обладает меньшей токсичностью, чем возможные комбинации других препаратов, рекомендованных для лечения ХЛЛ. Таким образом, монотерапия ибрутинибом или комбинации с химиотерапией могут эффективно применяться для лечения пациентов с рецидивом хронического лимфолейкоза/лимфомы малых лимфоцитов.

Выбор терапии третьей и последующих линий настоящими рекомендациями не регламентируется.

### 7.8 Показания к лучевой терапии при хроническом лимфолейкозе

Как самостоятельный метод лечения, лучевая терапия не должна использоваться в терапии ХЛЛ. Тем не менее этот метод применим в терапии локальных проявлений болезни (лимфатические узлы значительных размеров в одной зоне). Данный метод может использоваться для контроля локальных очагов болезни у пациентов, находящихся на выжидательном наблюдении. В этом случае облучению подвергают вовлеченные зоны в дозе 5-20 Грей. Более развернутая лучевая терапия может использоваться при лечении пациентов с рецидивами, получавшими множество вариантов терапии.

## 8. Лечение хронического лимфолейкоза высокого риска

### 8.1 Определение группы высокого риска

- Наличие делеции 17p или мутации TP53 у пациентов, имеющих показания к началу терапии.
- Прогрессирование на фоне терапии флударабин- или бендамустин-содержащим режимом (F, FC, FCR, FCM, FMCR, BR), при условии, что лечение проводилось с соблюдением адекватных доз и сроков (прогрессирование не обусловлено недостаточностью терапии из-за токсичности).
- Рецидив в течение 24-36 месяцев от начала комбинированной иммунохимиотерапии (режимы BR, FR, FCR, FCM).

### 8.2 Лечение пациентов с хроническим лимфолейкозом из группы высокого риска

Лечение пациентов с ХЛЛ, особенно лиц с делецией 17p и/или мутацией гена TP53, стало значительно эффективнее с введением новых лекарственных средств, направленных на ингибирование внутриклеточных ферментов, регулирующих передачу сигналов по сигнальным путям В-клеточного рецептора (брутон-тирозинкиназы и фосфатидилинозитол-3-киназы). В России в настоящее время зарегистрирован только ибрутиниб. Ингибитор PI3K иделалисиб регистрации не имеет и поэтому в рекомендациях не обсуждается.

Ингибитор ВТК ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ. Выбором терапии первой линии для больных с делецией 17p/мутацией TP53, а также для пациентов с ранним рецидивом и рефрактерностью к FCR является ибрутиниб.

Делеция 17p и мутация TP53, по всей видимости, сохраняют свое негативное влияние как прогностический фактор, поскольку результаты лечения таких пациентов уступают по качеству и продолжительности результатам терапии пациентов без этих нарушений. Тем не менее результаты, полученные при лечении ибрутинибом пациентов с делецией 17p/мутацией TP53,

превосходят все варианты лечения, когда-либо применявшиеся у этой категории больных. Ибрутиниб одобрен в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфолейкозом. Доступность ибрутиниба обуславливает необходимость пересмотра показаний и оптимальных сроков для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ранее пациенты с делецией 17p/мутацией TP53, которым могла быть проведена трансплантация, проходили эту процедуру в первой ремиссии. В настоящее время выбором терапии является ибрутиниб до достижения максимального ответа. Аллогенная ТГСК может быть проведена в промежуток времени, когда достигнут максимальный ответ. Необходимо отметить, что максимальный ответ в виде исчезновения опухолевых клеток из костного мозга может быть достигнут после длительного срока применения ибрутиниба - через год и более. В США и некоторых европейских странах аллогенная трансплантация выполняется больным с рецидивом и делецией 17p (не в первой линии, как это рекомендовалось раньше).

Следует ли отложить аллогенную трансплантацию костного мозга до наступления рецидива болезни, не ясно.

Ранее в терапии пациентов с рефрактерностью рекомендовались алемтузумаб и офатумумаб. Офатумумаб – моноклональное антитело к CD20, зарегистрирован в Российской Федерации по показанию «рефрактерный ХЛЛ» в 2014 году. Основанием регистрации послужило исследование W. Wierda и A. Osterborg, в котором показано, что офатумумаб эффективен в терапии ХЛЛ, рефрактерного к флударабину, в том числе у больных с большой опухолевой массой. Данные исследования «Resonate-1» показывают, что при рецидиве и рефрактерности к флударабину монотерапия офатумумабом значительно менее эффективна, чем монотерапия ибрутинибом. Результаты сравнительных исследований алемтузумаба с ибрутинибом не опубликованы, но высокая токсичность алемтузумаба и ретроспективные сравнения говорят о том, что этот препарат не является оптимальным выбором лечения пациентов высокого риска.

- Пациентам из группы высокого риска (первичные пациенты с делецией 17p или мутацией TP53 или больные с состоявшейся рефрактерностью) показана терапия ибрутинибом до прогрессии или непереносимой токсичности.
- Аллогенная трансплантация костного мозга должна быть предложена всем пациентам с ХЛЛ высокого риска, у которых есть возможности для ее проведения (молодой соматически сохраненный пациент, наличие донора или возможность подбора неродственного донора).
- Срок проведения трансплантации не определен. Предпочтительно выполнять ее в период максимального эффекта от терапии ибрутинибом. При этом, оценка эффекта должна включать исследование минимальной остаточной болезни в костном мозге.

## 9. Тактика ведения пациентов и лечение при синдроме Рихтера

Подозрение на синдром Рихтера основывается на клинических данных:

- прогрессирующий рост лимфатических узлов;
- лихорадка, устойчивая к антибиотикам и антимикотикам;
- существенная потеря веса;
- высокий уровень ЛДГ;
- гиперкальцемию.

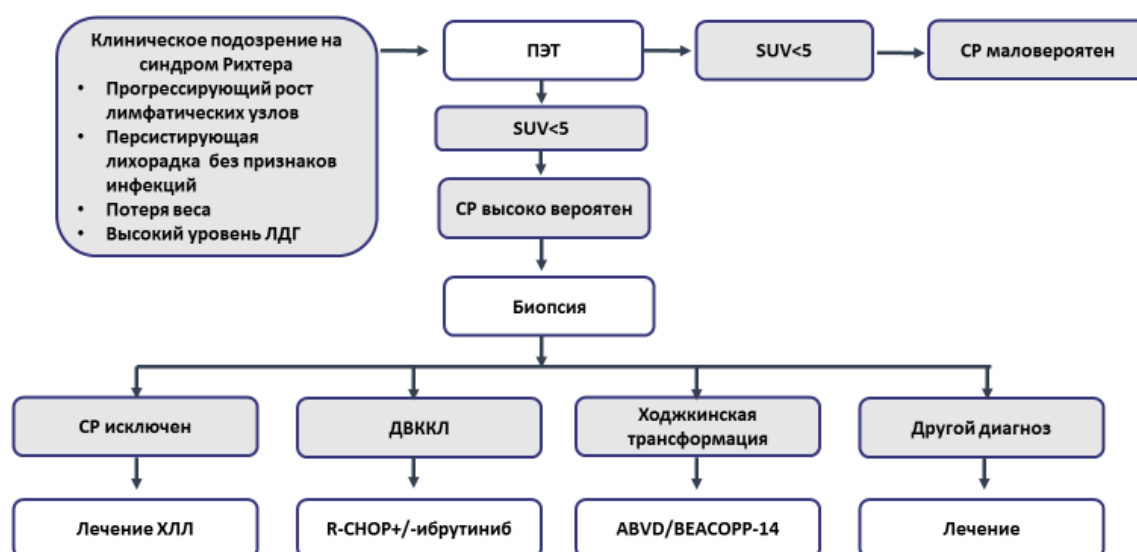
Все эти признаки могут выявляться у больных, не имеющих трансформированной опухоли, поэтому выполнение биопсии обязательно. К настоящему времени накоплен большой опыт применения ПЭТ в диагностике СР. Как правило, характер поражения лимфатических узлов у пациентов с СР неодинаков. ПЭТ позволяет выбрать оптимальный лимфатический узел для биопсии. Кроме того, ПЭТ может иметь значение в выявлении экстранодальных локализаций синдрома Рихтера. Хронический лимфолейкоз в целом характеризуется низким уровнем накопления дезоксифторглюкозы (ДФГ), поэтому выявление интенсивного накопления может свидетельствовать о трансформации. Стандартизованный уровень захвата (SUV) ДФГ, позволяющий дискриминировать СР, не определен. Bruzzi et al. установили, что при уровне SUV более 5 чувствительность и отрицательная предсказуемая способность составили 91% и 97%, соответственно. Схожие данные были получены в других исследованиях. По данным А. Michallet, оптимальным уровнем является SUV >10. Положительная предсказуемая способность (отношение числа случаев гистологически доказанного СР к числу положительных результатов ПЭТ) по данным этих исследований невысока и колеблется в пределах 38–53%. Это обусловлено тем, что ПЭТ не позволяет отличить СР от инфекции, другой гематологической опухоли или ХЛЛ с высокой avidностью к ДФГ. Предложено использовать границу SUV 5 для проведения биопсии с учетом результатов ПЭТ. Выполнение ПЭТ вне подозрения на синдром Рихтера не рекомендуется.

Главным фактором прогноза у пациентов с СР является клональная связь с исходным клоном ХЛЛ. В случаях истинно трансформированной болезни прогноз неблагоприятен, медиана продолжительности жизни после установления диагноза составляет 6–24 месяцев.

Лечение синдрома Рихтера не разработано. Применялись разные схемы, включая R-CHOP, CFAR, OFAR, R-Hyper-CVXD/R-Mtx-ara-C, но результаты неудовлетворительны. При de novo ДВКЛ оптимальным выбором является R-CHOP или альтернативный режим для ДВКЛ. К настоящему времени опубликовано немало сообщений об эффективности в терапии СР ибрутиниба, поэтому при трансформированном ХЛЛ выбором может быть R-CHOP + ибрутиниб. Ибрутиниб в этих случаях назначают в дозе 560 мг/сут. У пациентов с ходжкинской трансформацией могут применяться режимы ABVD или BEACOPP-14. По ретроспективным данным MD Anderson Cancer Center, из 86 пациентов с ходжкинской трансформацией в большинстве случаев удалось провести только ABVD с эффектом. Алгоритм ведения СР представлен на схеме 3.

Схема 3.

Алгоритм терапии пациентов с синдромом Рихтера



## 10. Определение эффективности лечения

Оценка ответа на лечение должна выполняться в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 году (табл. 6). У пациентов, не достигших ПР или ЧР и не удовлетворяющих критериям прогрессирования, устанавливается стабилизация процесса, что приравнивается к отсутствию ответа на лечение. Применение ибрутиниба повлечет за собой пересмотр критериев эффективности, так как он часто приводит к полному ответу со стороны лимфатических узлов и селезенки, но с сохраняющимся лейкоцитозом в крови, обусловленным перераспределением клеток ХЛЛ. Персистирующий лимфоцитоз на терапии ибрутинибом не является признаком рефрактерности. Это состояние обозначается как частичный ответ с лимфоцитозом. Срок нормализации уровня лимфоцитов колеблется в разных исследованиях от 4 до 12 месяцев. У ряда пациентов лимфоцитоз никогда не возвращается к норме.

Таблица 7

Оценка ответа на лечение при хроническом лимфолейкозе

|                                       | Полная ремиссия         | Частичная ремиссия           | Прогрессирование             |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Параметры, определяющие объем опухоли |                         |                              |                              |
| Лимфаденопатия                        | Нет >1,5 см             | Уменьшение ≥50%              | Увеличение ≥50%              |
| Гепатомегалия                         | Нет                     | Уменьшение ≥50%              | Увеличение ≥50%              |
| Спленомегалия                         | Нет                     | Уменьшение ≥50%              | Увеличение ≥50%              |
| Лимфоциты крови                       | <4 × 10 <sup>9</sup> /л | Уменьшение ≥50% от исходного | Увеличение ≥50% от исходного |



|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| Костный мозг  | Нормоклеточный,<br>< 30% лимфоцитов, нет<br>нодулярного<br>поражения.<br>При гипоклеточном<br>костном мозге – ПР<br>неуточненная | Уменьшение<br>костномозгового<br>инфильтрата или<br>нодулярного поражения<br>на 50% |  |
| Параметры, определяющие функциональную способность костного мозга |  |   |  |
| Тромбоциты  | $> 100 \times 10^9 / \text{л}$   | $> 100 \times 10^9 / \text{л}$ или<br>повышение $\geq 50\%$ от<br>исходного         | Снижение $\geq 50\%$ от<br>исходного по причине<br>ХЛЛ           |
| Гемоглобин  | $> 11 \text{ г/дл}$  | $> 11 \text{ г/дл}$ или повышение<br>$\geq 50\%$ от исходного                       | Снижение $\geq 2 \text{ г/дл}$ от<br>исходного по причине<br>ХЛЛ |
| Нейтрофилы  | $> 1,5 \times 10^9 / \text{л}$   | $> 1,5 \times 10^9 / \text{л}$ или<br>повышение $> 50\%$ от<br>исходного            |  |

### **Библиография**

1. Morton, LM, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-76
2. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. European journal of haematology. 2008;81(4):253-8
3. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57(1):43-66
4. Dores GM, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol. 2007;139(5):809-19
5. Hallek M, et al. 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
6. Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2009:430-9.
7. Ghia P, et al. Monoclonal CD5+ and CD5- B-lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. Blood. 2004;103(6):2337-42
8. Rawstron AC, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008;359(6):575-83
9. Dagklis A, et al. The immunoglobulin gene repertoire of low-count chronic lymphocytic leukemia (CLL)-like monoclonal B lymphocytosis is different from CLL: diagnostic implications for clinical monitoring. Blood. 2009;114(1):26-32
10. Nieto WG, et al. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. Blood. 2009;114(1):33-7

11. Shanafelt TD, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia*. 2010; 24(3):512-20
12. Scarfo L, et al. CLL-like monoclonal B-cell lymphocytosis: are we all bound to have it? *Semin Cancer Biol*. 2010;20(6):384-90
13. Rawstron AC, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood*. 2002;100(2):635-9
14. Rawstron AC, et al. Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*, 2010. 78 Suppl 1: S19-23
15. Dagklis A, et al. Monoclonal B lymphocytosis in the general population. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(3):490-2
16. Shanafelt TD, et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3959-63
17. Scarfo L, et al. Impact of B-cell count and imaging screening in cMBL: any need to revise the current guidelines? *Leukemia*. 2012;26(7):1703-7
18. Richter MN. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia. *Am J Pathol*. 1928;4(4):285-292
19. Lortholary P, et al. Chronic Lymphoid Leukemia Secondarily Associated with a Malignant Reticulopathy: Richter's Syndrome. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1964;4:621-44
20. Mauro FR, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*. 1999;94(2):448-54
21. Tsimberidou AM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2343-51
22. Tsimberidou AM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2006;107(6):1294-302
23. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol*. 2012;156(1):50-66
24. Rossi D, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-401
25. Choi WWL, et al. A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell Lymphoma into Molecular Subtypes with High Accuracy. *American Association for Cancer Research*. 2009;15(17):5494-5502
26. Mao Z, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(10):1605-14
27. Chigrinova E, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood*. 2013;122(15):2673-82

28. Rossi D, et al. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(4):604-11
29. Lai CL, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):687-96
30. Westland CE, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;38(1):96-103
31. Tenney DJ, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):902-11
32. International, C.L.L.I.P.I.w.g., An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90
33. Hallek M, 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
34. Fischer K, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15
35. Tam, CS, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*. 2014;124(20):3059-64
36. Strati P, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*. 2014;123(24):3727-32
37. Fischer K, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559-66
38. Fischer K, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16
39. Eichhorst B, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42
40. Geisler CH, et al. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood*. 2014;123(21):3255-62
41. Lepretre S, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2012;119(22):5104-10
42. Catovsky D, 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
43. Eichhorst BF, 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

44. Flinn IW, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):793-8
45. Eichhorst BF, 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
46. Han T, et al. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1973;31(3):502-8
47. Knospe WH, Loeb V. Biweekly chlorambucil treatment of lymphocytic lymphoma. *Cancer Clin Trials*. 1980;3(4):329-36
48. Foa R, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol*. 2014;89(5):480-6
49. Hillmen P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1236-41
50. Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10
51. Hillmen P, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873-83
52. Foon KA, 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(4):498-503
53. Foon KA, et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(13):3184-5
54. Dartigeas C, et al. Evaluating abbreviated induction with fludarabine, cyclophosphamide, and dose-dense rituximab in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;1-7
55. Mato AR, et al., Reduced-dose fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR-Lite) plus lenalidomide, followed by lenalidomide consolidation/maintenance, in previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2015;90(6):487-92
56. Mulligan SP, et al. A randomised dose de-escalation safety study of oral fludarabine,  $\pm$ oral cyclophosphamide and intravenous rituximab (OFOCIR) as first-line therapy of fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) aged  $\geq 65$  years – end of recruitment analysis of response and toxicity of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) and CLL Australian Research Consortium (CLLARC) CLL5 Study. *Blood*. 2012;120(21):436-436
57. Smolej L, et al. Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide Combined With Rituximab Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly and Comorbid Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Preliminary Results of Project Q-lite, by the Czech CLL Study Group. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11:S261
58. Nikitin E, et al. Randomised Comparison Of FCR-Lite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematologica*. 2013;98(s1):Abstract NS1147

59. Leblond V, Laribi K, Ilhan O, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIb Study (MaBLLe). *Blood*. 2012;120:Abstract 2744
60. Burger JA, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37
61. van Oers MH, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1370-9
62. Greil R, et al., Rituximab maintenance versus observation alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia who respond to first-line or second-line rituximab-containing chemoimmunotherapy: final results of the AGMT CLL-8a Maintenance randomised trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(7):e317-29
63. Zagoskina P, Zotina N. Supporting rituximab therapy in chronic lymphocytic leukemia. Program and abstracts of the 2010 EHA Congress, June 10–13, 2010; Barcelona, Spain, 2010. Abstract 0778.
64. Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23
65. Byrd JC, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42
66. Chanan-Khan A, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):200-11
67. Stilgenbauer S, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia. Treatment and genetic risk profile. *Internist (Berl)*. 2013;54(2):164, 166-70
68. Burger JA, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1090-9
69. Dreger P, et al., Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124(26):3841-9
70. Dreger P, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7
71. Wierda WG, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood*. 2011;118(19):5126-9
72. Mauro FR, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia*. 2015;29(6):1360-5
73. Conte MJ, et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(9):2079-84
74. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Haematol*. 2008;142(5):709-16
75. Falchi L, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2783-90

76. Michallet AS, et al. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1474-7
77. Vitale C, Ferrajoli A. Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(1):43-51

## **Волосатоклеточный лейкоз**

### **Введение**

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

ВКЛ составляет примерно 2% от всех лейкозов взрослых и 8% от других хронических лимфопролиферативных заболеваний. Этот вид лейкоза чаще всего встречается среди мужчин средней возрастной группы (соотношение мужчин и женщин составляет 2-4:1, медиана возраста – более 50 лет), однако известны случаи заболевания 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 симптомной цитопении и/или спленомегалии. Общепринятой классификации ВКЛ не существует, обычно выделяют начальную и развернутую фазы впервые выявленного заболевания, ремиссию (полную или частичную), рецидив (ранний или поздний), резистентное течение заболевания.

### **Диагностика**

#### **Клинические и лабораторные признаки**

Клинические проявления ВКЛ могут варьировать от минимальных или вообще полностью отсутствовать (и тогда заболевание является случайной находкой при обследовании) до выраженных симптомов спленомегалии и цитопении. Для ВКЛ характерны лейкопения с нейтропенией и моноцитопенией, а также анемия и тромбоцитопения. В 95% случаев в крови пациентов обнаруживают характерные «волосатые» лимфоциты, но количество их может быть различным. Типично для ВКЛ увеличение селезенки — от незначительного до гигантского, однако встречаются варианты ВКЛ без спленомегалии. Очаговое поражение селезенки нехарактерно для ВКЛ. Увеличения периферических лимфоузлов при ВКЛ нет, но у 15-25% пациентов выявляется увеличение висцеральных лимфоузлов (обычно абдоминальных). При обнаружении увеличения внутригрудных лимфоузлов необходимо исключение туберкулезного поражения; в случае выявления сочетания туберкулеза и ВКЛ необходимо проводить лечение обоих заболеваний одновременно. Клинические симптомы цитопении (одно-, двух- или трехростковой) зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Основное жизнеугрожающее осложнение ВКЛ – воспалительно-инфекционные процессы, склонные к септическому течению и абсцедированию. Нейролейкемия нехарактерна для ВКЛ, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Специфическое поражение нелимфатических органов встречается также крайне редко, клиническая картина при этом может отсутствовать или зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, центральная нервная система и др.). Исключением служит специфическая диффузная лимфоидная инфильтрация печени, всегда присутствующая при ВКЛ, но обычно не приводящая к увеличению или нарушению функции органа. Крайне редко при ВКЛ встречается изолированное экстрамедулярное поражение – например, поражение осевого скелета (позвонки, крестец, таз) с мягкотканым компонентом. Наличие экстрамедулярного очага поражения должно быть верифицировано морфологическим, иммунофенотипическим (предпочтительно) или иммуногистохимическим исследованием, а в случае изолированного экстрамедулярного поражения (при отсутствии типичной картины ВКЛ) – определением мутации BRAFV600E.

Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ВКЛ:

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

Помимо типичного ВКЛ, существуют схожие с ним вариантная форма ВКЛ и лимфома красной пульпы селезенки, выделенные в классификации ВОЗ 2008 г. в отдельные нозологии.

### **Критерии диагноза**

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

#### Обязательные диагностические исследования:

1. Клинический анализ крови с цитологическим исследованием мазка периферической крови.
2. Цитологическое исследование костного мозга.
3. Гистологическое исследование костного мозга.
4. Определение иммунофенотипа лимфоцитов крови или костного мозга методом проточной цитометрии.
5. Ультразвуковое и/или компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости.

#### Дополнительные диагностические исследования в сложных для диагностики случаях, при раннем рецидиве или резистентном течении:

1. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга
2. Определение тартрат-устойчивой кислой фосфатазы (TRAP) в лимфоцитах крови и/или костного мозга.
3. Определение мутации BRAF V600E в лимфоцитах крови или костного мозга.
4. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи.

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



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

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

Определение иммунофенотипа опухолевых лимфоцитов обязательно для верификации диагноза ВКЛ. Для этого используются два взаимодополняющих метода: проточная цитометрия и иммуногистохимия (ИГХ). Не выявлено какого-то единственного маркера ВКЛ, поэтому для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных CD-маркеров, включая маркеры, типичные для ВКЛ. При проточной цитометрии выявляются сильная экспрессия CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43 и экспрессия типичных для ВКЛ CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123, CD200, LAIR-1. Изредка встречаются отклонения (абберации) фенотипа — наличие нетипичных для ВКЛ маркеров CD10 (до 20%) и CD23, реже CD5. Иммуногистохимическое исследование при ВКЛ обнаруживает экспрессию CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1 (в большинстве случаев слабая ядерная экспрессия). Опухолевые клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD23 (в редких случаях может быть слабая экспрессия на части клеток). Для вариантной формы ВКЛ характерно отсутствие CD25, CD123, TRAP, Annexin A1.

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

Для точной дифференциальной диагностики ВКЛ рекомендуется исследовать моноклональную секрецию. Парапротеинемия в целом нехарактерна для ВКЛ, встречается редко (до 10%), в основном в пожилом возрасте, и чаще бывает следовой, при этом преимущественно выявляется IgG. Прогностическое значение моноклональной секреции не

установлено. Выявление значимой секреции — повод к ревизии диагноза (секретирующая лимфома, плазмоцитома).

При ВКЛ более чем в 95% случаев выявляется мутация BRAF V600E, которая отличает его от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а также от вариантной формы ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки. Эта мутация может быть выявлена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в клеточных образцах крови или костного мозга, или при иммуногистохимическом исследовании с соответствующим антителом. Определение мутации BRAF V600E необходимо выполнять в диагностически сложных случаях (для подтверждения диагноза) и у больных с ранними рецидивами или с резистентным течением ВКЛ (для определения возможности применения препарата-ингибитора мутации BRAF V600E).

Диагноз ВКЛ следует заподозрить, если у больного:

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

Диагноз ВКЛ считается установленным при наличии следующих данных:

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

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

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

редких случаях (1%) возможно сочетание ВКЛ с хроническим лимфолейкозом, еще реже – с другим гематологическим заболеванием.

### Оценка факторов прогноза

1. Глубокая панцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга и спленомегалией с уровнем гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  в дебюте заболевания может быть связана с относительно неблагоприятным прогнозом.
2. Массивная внутрибрюшная лимфаденопатия может быть связана с худшим ответом на терапию и меньшей продолжительностью ремиссии.
3. Молодой возраст в дебюте заболевания (моложе 45 лет) связан с более короткой продолжительностью ремиссии в 50% случаев.
4. Ответ на терапию пуриновыми аналогами. Вероятно, прогноз хуже при достижении только частичной, а не полной ремиссии.
5. Ответ на спленэктомию. Оценивается в случае ее проведения по показаниям, определяемым в индивидуальном порядке. В случае нормализации показателей клинического анализ крови после спленэктомии прогноз считается благоприятным.
6. Вариантная форма ВКЛ хуже отвечает на стандартную терапию аналогами пуринов.
7. Лейкозное поражение нелимфоидных органов обычно хорошо поддается стандартной терапии и не ухудшает прогноз заболевания.
8. Немутированный статус IGVH генов и детекция VH4-34, а также мутации TP53 может быть молекулярным фактором неблагоприятного прогноза.

### Лечение

#### Тактика лечения

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

Моно- и полихимиотерапия ВКЛ различными иными цитостатиками неэффективна. Глюкокортикостероиды противопоказаны ввиду неэффективности в лечении ВКЛ и существенного увеличения частоты и тяжести инфекционных осложнений с высокой летальностью при их длительном применении. Терапия гранулоцитарными ростовыми факторами в большинстве случаев не показана, за исключением длительной и глубокой нейтропении (агранулоцитоза) у больного с тяжелыми инфекционными осложнениями. В

случае глубокой анемии, при исключении других причин анемии (дефицит железа или витамина B12, и т.д.), кратковременно применяются эритропоэтины.

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

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

### **Показания к началу лечения**

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

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

До начала лечения помимо вышеуказанных диагностических исследований необходимо выполнить рутинное обследование пациента (общий биохимический анализ крови, анализ мочи, рентгенологическое или компьютерно-томографическое исследование грудной полости, электрокардиография, при показаниях – дополнительные исследования) для уточнения соматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний.

### **Схемы лечения.**

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

#### Интерферон-α

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

#### Кладрибин

При ВКЛ применяют 1 короткий (7 или 5 дней) курс кладрибина. В рандомизированных исследованиях не было выявлено различий в эффективности и переносимости препарата при разных режимах введения. Одинаковая биодоступность кладрибина при подкожном и болюсном введении была подтверждена данными фармакологических исследований. Учитывая удобство ежедневного подкожного введения препарата, данный режим является предпочтительным в терапии ВКЛ. Если терапия кладрибином назначается по какой-либо причине без предварительного курса интерферона-α и в условиях глубокой нейтропении, у ослабленного больного – возможно проведение лечения в дробном режиме: 1 введение в неделю.

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

#### Пентостатин

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

При проведении терапии аналогами пуринов необходимо учитывать следующее:

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

#### Спленэктомия

Удаление селезенки быстро ликвидирует цитопению, но лишь у 20% больных — на длительный срок; у большинства же эффект спленэктомии сохраняется менее 1 года с неизбежной в дальнейшем прогрессией заболевания. В настоящее время спленэктомия применяется ограниченно: при симптомной тромбоцитопении, при неэффективности или непереносимости лекарственной терапии, при осложнениях спленомегалии (инфаркты, разрыв), а также при выраженной спленомегалии (более 10 см ниже реберной дуги), сочетающейся с незначительным поражением костного мозга [III, С].

### **Лечение экстрамедулярного поражения при ВКЛ**

В прошлом, до появления эффективной системной терапии ВКЛ интерфероном-α и аналогами пурина, для лечения экстрамедулярного поражения применялось хирургическое лечение и лучевая терапия. В настоящее время общепризнано, что лечение ВКЛ с экстрамедулярным поражением должно быть системным — интерферон-α и/или аналоги пурина, возможно с добавлением к терапии ритуксимаба. Локальное лечение (иссечение, облучение) может применяться только дополнительно, при наличии показаний. При адекватной системной терапии специфическое поражение органов и тканей при ВКЛ не является фактором, ухудшающим прогноз заболевания.

### **Оценка ответа на лечение**

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

Так, оценка эффективности применения интерферона-α проводится не ранее чем через 8 недель после начала его применения. При этом на фоне применения интерферона-α еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число тромбоцитов и уровень гемоглобина, уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении,

лимфоцитоза и моноцитопении, сокращение размеров селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза в крови примерно до 50% применение интерферона-α завершают и проводят курс химиотерапии аналогом пуринов.

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

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

Полная ремиссия:

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

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

Частичная ремиссия:

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

Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Длительной считается ремиссия дольше 5 лет.

Роль минимальной остаточной болезни при ВКЛ

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

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

### **Лечение в период беременности**

При установлении диагноза ВКЛ у беременной тактика лечения определяется сроком беременности и выраженностью симптомов заболевания. При наличии клинических показаний к лечению безопасным в период беременности является применение интерферона-α, поскольку этот препарат не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, роды, развитие плода. При выявлении ВКЛ на ранних сроках беременности лечебной опцией может быть спленэктомия с последующим наблюдением и отсрочкой лечения до родоразрешения, или с применением интерферона-α при необходимости дальнейшего лечения до родов. Применение аналогов пурина и/или ритуксимаба в период беременности не рекомендуется, но может быть выполнено по жизненным показаниям в III триместре беременности.

### **Наблюдение после лечения**

После завершения курса лечения аналогом пурина необходимо наблюдение за пациентом с оценкой динамики показателей клинического анализа крови и размера селезенки. Период восстановления миелопоэза может быть длительным, поэтому если у больного после проведенного курса лечения аналогом пурина отмечается положительная динамика – исчезновение «ворсинчатых» лимфоцитов и тенденция к восстановлению показателей крови, сокращение размера селезенки, то полноту достигнутой ремиссии оценивают не ранее, чем через 6-12 мес. после лечения. Поскольку у всех больных в ремиссии заболевания сохраняется минимальная остаточная болезнь, рецидивы ВКЛ с течением времени развиваются в подавляющем большинстве случаев, с частотой выявления до 35% при медиане наблюдения 5 лет и до 50% при медиане 10 лет. Рецидивы могут возникать чаще и в более ранние сроки у молодых больных (дебют заболевания в возрасте моложе 45 лет) и при достижении лишь частичной ремиссии. Для своевременного обнаружения рецидива ВКЛ необходим контроль клинического анализа крови не реже 2 раз в год и размера селезенки не реже 1 раза в год. Рецидив заболевания должен быть подтвержден выявлением «ворсинчатых» лимфоцитов с соответствующим ВКЛ фенотипом в крови или костном мозге. В случае раннего рецидива или резистентного течения заболевания обязательно гистологическое исследование костного мозга и определение мутации BRAFV600E.

### **Терапия рецидивов и рефрактерных форм**



Большинство пациентов, получавших терапию аналогами пуринов, в случае возникновения рецидива заболевания достигают повторной ремиссии как при терапии пентостатином, так и кладрибином. Выбор препарата для лечения рецидива зависит от продолжительности первой ремиссии. Если она длилась менее 2 лет, рекомендуется замена пентостатина на кладрибин (и наоборот), ввиду отсутствия перекрестной резистентности между ними. Если ремиссия была длительной, возможно применение препарата, который использовался в первой линии лечения. Продолжительность достигнутых полных ремиссий не зависит от количества линий предшествующей терапии, однако число больных с полными ремиссиями от курса к курсу уменьшается. Вне зависимости от выбранного препарата, при лечении рецидива рекомендовано добавление к аналогу пурина ритуксимаба), особенно если продолжительность первой ремиссии была менее 5 лет, однако монотерапия ритуксимабом не рекомендуется, ввиду ее низкой эффективности.

В редких случаях резистентности ВКЛ к аналогам пуринов может быть рекомендован один из следующих вариантов лечения (или их последовательное применение):

- Добавление к аналогу пурина ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> (4-8 введений, режим введений может варьировать от еженедельного до ежеквартального) [III, C].
- Интерферон-α 3 млн МЕ/день до достижения максимального ответа с последующим переходом на введение этой дозы 3 раза в неделю [IV, C].
- Бендамустин 90 - 70 мг/м<sup>2</sup> в 1 - 2 дни, предпочтительно в сочетании с ритуксимабом 375 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, 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 полной ремиссии при применении ингибитора мутации BRAFV600E – препарата вемурафениб. Препарат показан только для случаев с подтвержденной мутацией BRAFV600E. Оптимальный режим применения вемурафениба изучается, самый апробированный режим применения – в дозе 480 мг/сут в течение 2 и более мес, с коррекцией терапии в зависимости от достигнутого эффекта. В случае массивной спленомегалии может применяться спленэктомия, но как правило одна спленэктомия не приводит к ремиссии и вслед за ней требуется проведение системной терапии.

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

### **Диагностика и лечение вариантного ВКЛ**

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

представляет проблему, ввиду сходства клинической картины и многих диагностических параметров.

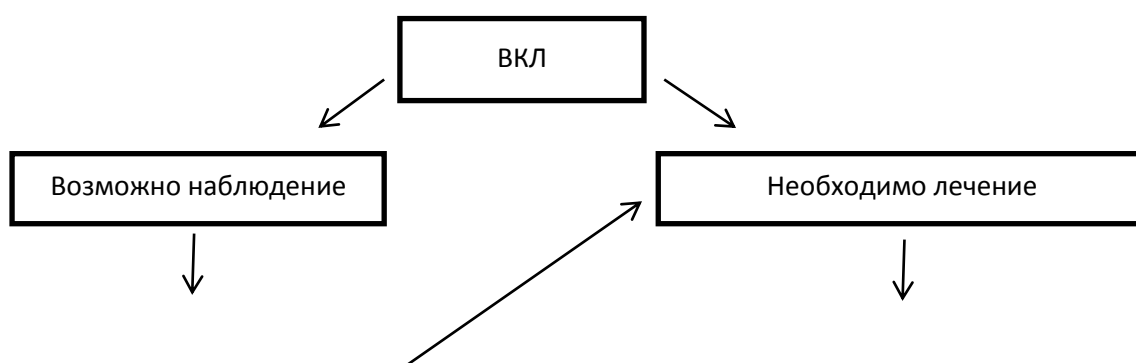
Клинические проявления классического ВКЛ, вариантного ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки в общих чертах схожи, однако при вариантном ВКЛ и лимфоме красной пульпы селезенки чаще наблюдается лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз, без моноцитопении. Костный мозг обычно гиперклеточный, с минимальными признаками фиброза. Морфологически «ворсинчатые» лимфоциты при вариантном ВКЛ имеют большее сходство с пролимфоцитом, их ядро часто содержит 1-2 крупные нуклеолы. Отмечено, что при лимфоме красной пульпы селезенки лимфоидное поражение в гистологическом препарате костного мозга бывает скудным, и иногда выявляется только при иммуногистохимическом исследовании трепанобиоптата.

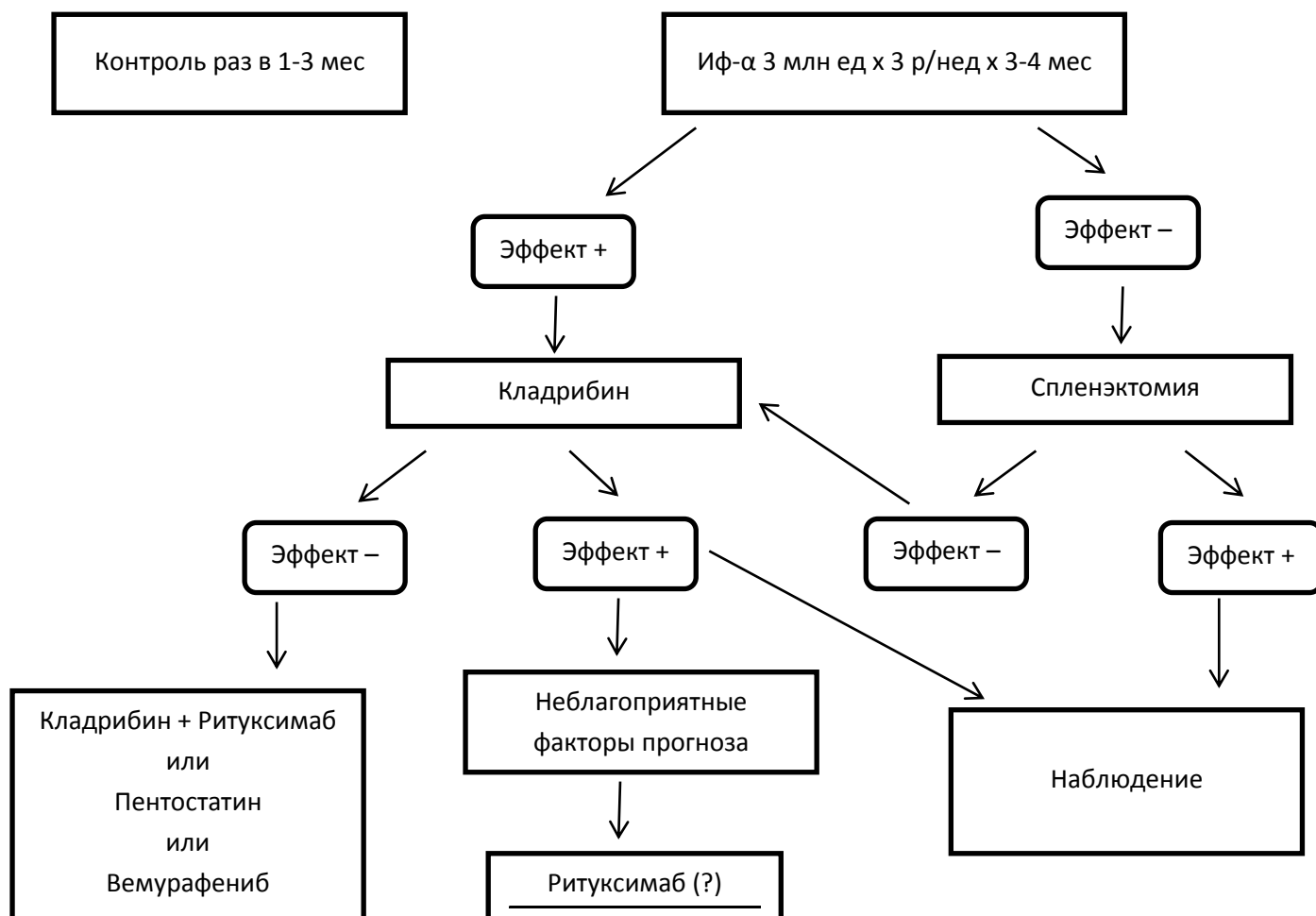
Для фенотипа вариантного ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки, в отличие от классической формы ВКЛ, характерно отсутствие экспрессии CD25, CD123, при наличии других типичных для ВКЛ маркеров, но с меньшей степенью экспрессии: CD11c, CD103, FMC7. Кроме этого, при вариантном ВКЛ и лимфоме красной пульпы селезенки обычно отсутствуют TRAP и Annexin A1.

Также для вариантного ВКЛ и лимфомы красной пульпы селезенки, в отличие от классического ВКЛ, характерно отсутствие мутации BRAF V600E в лейкозных клетках.

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

#### Алгоритм лечения ВКЛ





1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*. 1958;13:609-630
2. Went PT, Zimpfer A, Pehrs A, et al. High specificity of combined TRAP and DBA.44 expression for hairy cell leukaemia. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29:474-478
3. Falini B, Tiacci E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet*. 2004;363:1869-1870
4. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. (ed. by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.), pp. 188–190. IARC Press, Lyon. 2008
5. Miranda RN, Briggs RC, Kinney MC, et al. Immunohistochemical detection of cyclin D1 using optimized conditions is highly specific for mantle cell lymphoma and hairy cell leukaemia. *Modern Pathology*. 2000;13:1308-1314
6. Chen YH, Tallman MS, Goolsby C, Peterson L. Immunophenotypic variations in hairy cell leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. 2006;125:251-259
7. Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica*. 2004;89:303–308
8. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy cell leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:2305–2315

9. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. (2009) Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *British Journal of Haematology*. 2009;145:733-740
10. Mercieca J, Puga M, Matutes E, et al. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia. *Leukaemia and Lymphoma*. 1994;14(Suppl. 1):79-83
11. Mercieca J, Matutes E, Emmett E, et al. 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. *British Journal of Haematology*. 1996;93:409-411
12. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009;2(2):111-120
13. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia in patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003;17:45-51
14. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leukaemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2):21-24
15. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of the front-line treatment of hairy cell leukemia with 2- chlorodeoxyadenosine. *Haematologica*. 2004;89:309-313
16. Zinzani PL, Pellegrini C, Stefoni V, et al. (2010) Hairy cell leukaemia: evaluation of the longterm outcome in 121 patients. *Cancer*. 2010;116:4788-4792
17. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F, et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *European Journal of Haematology*. 2004;73:412-417
18. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, et al. Subcutaneous injections of 2- chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukaemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13:989-995
19. Robak T, Jamrozak K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukaemia Group (PALG) of a prospective, randomised, multicenter trial. *Blood*. 2007;109:3672-3675
20. Zenhausern R, Leupin N, Hsu Schmitz SF, et al. A randomized study of daily versus weekly administration of 2 chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 2007;110:1352a
21. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. (2005) Treatment of hairy cell leukaemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*. 2005;106:241-246
22. Liliemark J, Albertioni F, Hassan M, Juliusson G. (1998) On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;10:1514-1518
23. Kopeć I, Debski R, Samsel M, Hairy cell leukemia in pregnancy. *Ginekol Pol*. 2005;76(11):898-901
24. Pileri S, Sabattini E, Poggi S, et al. Bone marrow biopsy in hairy cell leukaemia (HCL) patients, histological and immunohistological analysis of 46 cases treated with different therapies. *Leukemia and Lymphoma*. 1994;14(Suppl.1):67-71
25. Konwalinka G, Schirmer M, Hilbe W, et al. Minimal residual disease in hairy cell leukaemia after treatment with 2 chlorodeoxyadenosine. *Blood Cells Molecules and Diseases*. 1995;21:142-151

26. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F, et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia extended follow-up. *British Journal of Haematology*. 2008;143:296–298
27. Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent. refractory hairy cell leukaemia. *Cancer*. 2007;110:2240–2247
28. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *Blood*. 2006;107:4658–4662
29. Sigal DS, Sharpe R, Burian C, Saven A. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukaemia after a single course of cladribine. *Blood*. 2010;115,1893–1896
30. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В., Зингерман Б.В., Кравченко С.К. Лечение рецидивов волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив*. 2012;84(7):4-9
31. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine; an effective combination treatment for hairy cell leukaemia after disease recurrence. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2),75–78
32. Grever MR. How I treat hairy cell leukaemia. *Blood*. 2010;115:21–28
33. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. (2003) Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2003;102:3906– 3911
34. Nieva J, Bethel K, Saven, L. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukaemia. *Blood*. 2003;102:810–813
35. Dearden C, Catovsky D. (1990) Treatment of hairy cell leukaemia with 2-deoxycoformycin. *Leukemia and Lymphoma*. 1990;1:179–185
36. Catovsky D. Clinical experience with 2-deoxycoformycin. *Hematology and Cell Therapy*. 1996;38:S103–S107
37. Summers T, Jaffe E. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 6-10
38. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 53-56
39. Noel P. Definition of remission, minimal residual disease, and relapse in hairy cell leukemia bone marrow biopsy histology and immunophenotyping. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 65-68
40. Daver N, Nazha A, Kantarjian HM, et al. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy: are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(1):86-9
41. Dietrich S., Glimm H., Andrulis M. et al. BRAF Inhibition in Refractory Hairy-Cell Leukemia *N Engl J Med* 2012 366;21
42. Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А., Карякина А.А., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Якутик И.А., Сударилов А.Б., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив*, 2013, №7, с.76-78.
43. Sari E., Nagy ZG., Baghy K., et al. Treatment of refractory hairy cell leukemia with a BRAF-inhibitor: lessons to be learnt. *Pathol Oncol Res*. 2014 May

44. Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol.* 2014;93(12):1977-83
45. Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v100-7
46. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol.* 2012;156(2):186-95
47. Osman H, Roth T, Zhou J. Hairy cell lymphoma: a unique presentation of hairy cell leukaemia. *Br J Haematol.* 2013;162(3):294

## **Множественная миелома**

Множественная миелома (ММ) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей. В России в 2012 г. впервые диагностировано 2782 случая, умерло 2097 больных. Заболеваемость ММ в России составила 2,0 на 100 тыс., возрастная медиана заболеваемости 63,7 года.

### **Диагностика**

#### **Критерии установления диагноза**

В 2014 г. Международной группой по изучению множественной миеломы (IMWG) были пересмотрены критерии диагностики ММ.

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

- плазматические клетки в костном мозге 10% и более

и/или

- плазмоклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани в сочетании со следующими признаками:
  - один или более признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией (симптомокомплекс CRAB):
    - гиперкальциемия ( $> 11,5$  мг/дл [ $> 2,65$  ммоль/л]),
    - почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 40$  мл/мин или креатинин  $> 177$  мкмоль/л или  $> 2$  мг/дл)
    - анемия ( $Hb < 10$  г/дл или на 2 г/дл ниже нормального уровня Hb),
    - поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ))

или

- один или более признаков опухолевой активности
  - $> 60\%$  плазматических клеток в костном мозге,
  - соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки (СЛЦ)  $> 100$ ,
  - $> 1$  очага поражения по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), размер очага должен быть не менее 5 мм

Международным консенсусом были также пересмотрены и критерии вялотекущей (тлеющей) миеломы. Диагноз вялотекущей (тлеющей) миеломы устанавливают при обязательном наличии двух следующих признаков:

М-протеин в сыворотке (IgG или IgA)  $\geq 30$  г/л или белок Бенс-Джонса в моче  $> 500$  мг/сут и/или 10–60% клональных плазматических клеток в костном мозге

- Отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией (CRAB) или амилоидоза, или любых других критериев, определяющих симптоматическое заболевание.

## Обследование

Больным множественной миеломой обязательно проведение следующего обследования:

### 54. Клиническое обследование:

1. Сбор анамнеза
2. Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
3. Определение статуса по ECOG

### 55. Лабораторные методы исследования [II, A]:

1. Развернутый клинический анализ крови с исследованием Hb, подсчетом лейкоцитарной формулы.
2. Общий анализ мочи.

3. Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, кальций, калий).
  4. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формулам Cockcroft-Gault, CKD-EPI или MDRD
  5. Определение  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке.
  6. Коагулограмма.
  7. Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.
  8. Определение уровня Ig сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.
  9. Исследование свободных легких цепей Ig (СЛЦ) при несекретирующей, олигосекретирующей, вялотекущей миеломе и миеломе легких цепей. Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
  10. Определение группы крови, резус-фактора.
  11. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.
56. Методы лучевой диагностики:
1. Рентгенография костей (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости) [II, А].
  2. Компьютерная томография костей (КТ) рекомендуется при болях в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах, для уточнения локализации и размеров внутрикостных плазмоцитом. Высокой информативностью обладает метод низкодозной КТ всего скелета. По мнению Европейской Рабочей группы по миеломе, низкодозная КТ всего тела должна заменить рентгенографию скелета, как более чувствительный метод выявления остеолитических очагов в сравнении с обычной рентгенографией [II, В]
  3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга), для уточнения локализации и размеров экстрамедуллярной плазмоцитомы. МРТ всего тела, или, если это недоступно, МРТ позвоночника и таза являются обязательными методами исследования больных с предполагаемым диагнозом тлеющая миелома и солитарная плазмоцитома.
- Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.
  - Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD56/CD28 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, амплификации 1q (при FISH исследовании) или del13q при стандартном цитогенетическом исследовании. Мутации t(4;14), t(14;16) и del17p



включены в пересмотренную систему стадирования MM R-ISS как относящиеся к высокому риску, поэтому они должны оцениваться у всех больных MM при установлении диагноза.

**План обследования при рецидиве и прогрессировании** аналогичен ранее описанному при диагностике MM. Наиболее прогностически значимая мутация del17p должна повторно оцениваться хотя бы при первом или втором рецидиве.

Исследование  $\beta$ 2-микроглобулина сыворотки при развитии рецидива не обязательно, так как прогностическое значение системы стадирования ISS в рецидиве не установлено. Пункция костного мозга не обязательна. Это исследование необходимо выполнять при несекретирующей или олигосекретирующей MM и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома или другого заболевания крови.

### Стадирование

Распространенной системой стадирования является классификация B.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (Табл. 1), которая была самой используемой системой стадирования до 2005 г., когда она была заменена вначале на ISS и затем на R-ISS в 2014 г.

Таблица 1.

Стадии множественной миеломы (по B.Durie, S.Salmon)

| Стадии | Признаки   | Клеточная масса, триллион/м <sup>2</sup> |
|--------|--|--|
| I      | Совокупность следующих признаков:<br>1. Гемоглобин > 10 г/дл<br>2. Нормальный уровень кальция сыворотки<br>3. Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения;<br>4. Низкий уровень М-протеина:<br>а. IgG < 50 г/л<br>б. IgA < 30 г/л<br>5. белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки | < 0,6<br>(низкая)                        |
| II     | Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям  | 0,6-1,2<br>(средняя)                     |
| III    | Один или более из следующих признаков:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Гемоглобин &lt; 8,5 г/дл</li> <li>Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения</li> </ul>  | > 1,2<br>(высокая)                       |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <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/ сутки</li> </ul> |  |
|--|--|--|

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

А - нормальная (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

В - сниженная (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

Международная система стадирования (International Staging System – ISS) основана на важном прогностическом значении сочетания β2-микроглобулина и альбумина сыворотки крови (Табл. 2).

Таблица 2.

Международная система стадирования (ISS)

| Стадии | Показатели   | Медиана ОВ,мес |
|--------|--|----------------|
| I      | β-2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л<br>Альбумин ≥ 3,5 г/дл  | 62             |
| II     | β-2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л<br>Альбумин < 3,5 г/дл<br>Или<br>β-2 микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л | 44             |
| III    | β -2 микроглобулин ≥ 5,5 мг/л  | 29             |

В 2014 году Международная система стадирования была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей β2-микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень ЛДГ (Таблица 3).

Таблица 3.

Стандартные факторы риска множественной миеломы и пересмотренная Международная система стадирования (R-ISS)

| Прогностический фактор  | Критерии  |
|---|---|
| Стадии ISS<br>I<br>II<br>III  | $\beta$ -2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л,<br>альбумин $\geq$ 3,5 г/дл<br>Критерии не соответствуют I или III стадиям<br>$\beta$ -2 микроглобулин $\geq$ 5,5 мг/л   |
| Цитогенетические аномалии по FISH<br>Высокий риск<br><br>Стандартный риск         | Наличие del(17p) и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16)<br>Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска  |
| ЛДГ<br>Норма<br><br>Высокий уровень   | ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня<br>ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня  |
| Новая модель стратификационного риска<br>MM<br>Стадии R-ISS<br>I<br><br>II<br>III | ISS стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ<br>Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS<br>ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ |

### Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза MM 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, амплификация 1q. Делеция 13q является неблагоприятным прогностическим фактором, когда выявляется при кариотипировании, но не посредством FISH. Исходные прогностические признаки позволяют прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактики лечения больных MM.

### Формулирование диагноза

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

основные клинические симптомы. В гематологических центрах, в которых проводится цитогенетическое исследование, целесообразно указывать стадию R-ISS.

*Примеры формулирования диагноза:*

- Множественная миелома Гк-типа с протеинурией Бенс-Джонса к-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области Th4, анемией – IIIБ стадия (Durie-Salmon), ISS III. Диализзависимая почечная недостаточность.

ИЛИ:

- Множественная миелома с секрецией легких цепей к-типа с анемией, распространенным остеодеструктивным процессом – IIIА стадия (Durie-Salmon), ISS III, R-ISS III.

## **Лечение**

### **Показания к началу лечения**

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Показанием для начала лечения является установление диагноза симптоматической миеломы. [I, A]

### **Определение стратегии лечения**

Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных пациентов ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутоТГСК. Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВДХТ с аутоТГСК.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо учитывать также сопутствующие заболевания больного и осложнения ММ. При кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклиновые антибиотики. Для лечения больных с почечной недостаточностью терапией выбора является сочетание бортезомиба и дексаметазона. Если тяжесть состояния больного обусловлена не только ММ, но также септическими осложнениями, кровотечением, диабетом, гепатитом, то индукционная противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

### **Лечение больных с впервые диагностированной ММ, не кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК (пожилые больные)**

Более 40 лет химиотерапия мелфаланом и преднизолоном (МР) была стандартной терапией больных ММ, которым не планировалась ВДХТ. Лечение проводилось до максимального противоопухолевого эффекта, а затем еще 3-6 месяцев, то есть до фазы плато.

В настоящее время для лечения пожилых больных ММ следует использовать программы с включением нового лекарственного препарата, ингибитора протеасом бортезомиба [I, A].

В рандомизированном исследовании VISTA проведено сравнение терапии по схеме МР и сочетания бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ. Значительное преимущество лечения по схеме VMP по сравнению с МР терапией выявлено по всем показателям, включая общую эффективность, частоту полных ремиссий (ПР), время до прогрессирования (ВДП), общую выживаемость (ОВ). Результаты этого исследования стали основанием для использования программы VMP в качестве современной стандартной терапии первой линии больных ММ, которым не планируется проведение ВДХТ с аутоТГСК. Продолжительность лечения по схеме VMP должна составлять не менее 9 циклов.

В двух рандомизированных исследованиях 3 фазы было показано, что еженедельное введение бортезомиба при использовании программы VMP вместо введения препарата дважды в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить токсичность, в том числе и частоту развития периферической полинейропатии. Программу VMP с введением бортезомиба 1 раз в неделю также целесообразно использовать у пожилых пациентов ММ.

С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного, существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

Высокоэффективным методом ведения первичных больных ММ является сочетание бортезомиба с дексаметазоном (VD) [II, A]. Лечение по схеме VD рекомендуется у больных с почечной недостаточностью, в том числе требующей проведения гемодиализа, а также при компрессии спинного мозга. В связи с высокой токсичностью дексаметазона в высокой дозе у пожилых больных возможно снижение дозы препарата или его замена на преднизолон.

Поддерживающая терапия бортезомибом увеличивает частоту ПР, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ВДП, в отдельных исследованиях ОВ, но для использования в качестве стандартной поддерживающей терапии у пожилых больных необходимо более длительное наблюдение.

Комбинация бендамустина с преднизолоном (схема ВР) недавно введена в арсенал лечения больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами для проведения ВДХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением талидомида и бортезомиба. Основанием для использования этой программы стали результаты рандомизированного исследования по сравнению ее эффективности с традиционной ранее терапией по схеме МР. В исследовании показана более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, но при этом не выявлено улучшения ОВ. [II, A]

В других странах для лечения пожилых больных с впервые диагностированной ММ используют сочетание талидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема MPT), программы на основе леналидомида: леналидомид с дексаметазоном в низкой дозе (схема Rd), сочетание леналидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема MPR). Лечение по схеме MPR с последующей поддерживающей терапией леналидомидом превосходит по эффективности химиотерапию МР, включая частоту ПР, ВБП.

Особое место в лечении ММ занимает ведение пожилых ослабленных больных. Популяция пожилых больных гетерогенна, включает как сохраненных больных, находящихся в хорошем физическом состоянии многие годы, так и ослабленных пациентов нуждающихся в помощи. Ключевой проблемой лечения пожилых и ослабленных больных является переносимость лечения. При выборе схемы лечения и соответствующих доз препаратов необходимо учитывать возраст. Возраст 75 лет и старше оказывает негативное влияние на результаты лечения. Кроме возраста на выбор схемы лечения влияют такие неблагоприятные факторы как коморбидность, астенизация, наличие признаков инвалидности. Коморбидность определяется по присутствию 2 и более сопутствующих болезней, медицинских диагнозов (включая патологию почек, легких, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, костного мозга). Наличие 2 и более сопутствующих болезней говорит о несохранности пациента. Астенизация (ослабленность) характеризуется наличием 3 и более основных признаков: слабости, потери веса, низкой физической активности, плохой выносливости и медленной походки. Инвалидность (беспомощность, нетрудоспособность) включает физические и медицинские расстройства, затруднения в обеспечении личной гигиены, решении бытовых задач.

Пациентам без неблагоприятных факторов следует назначать лечение в полной дозе, в то время как для пациентов, имеющих по крайней мере один неблагоприятный фактор (возраст  $\geq 75$  лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов, астенизацию или признаки инвалидности) рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов (таблица 4).

При лечении пожилых ослабленных больных дозу бортезомиба следует снизить до  $1 \text{ мг/м}^2$  или вводить его 1 раз в неделю [II, A].

Дозы мелфалана и преднизолона также должны быть снижены. Кроме того, возможна замена мелфалана на циклофосфамид (50 мг в сутки или введение препарата в дозе 1 г каждый 21 день). Для лечения этой группы больных также может быть назначена терапия по схеме VP.

Таблица 4.

Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых больных ММ

| Лекарственный препарат | Уровень дозы |   |   |
|------------------------|--------------|---|---|
|                        | 0            | 1 | 2 |
|                        |              |   |   |

|                                   |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Бортезомиб                        | 1,3 мг/м <sup>2</sup><br>дни: 1,4,8,11<br>каждые 3 недели              | 1,3 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в<br>неделю<br>дни: 1,8,15,22<br>каждые 5 недель | 1,0 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в<br>неделю<br>дни: 1,8,15,22 каждые<br>5 недель |
| Леналидомид (с<br>дексаметазоном) | 25 мг/день<br>дни: 1-21<br>каждые 4 недели                             | 15 мг/день<br>дни: 1-21<br>каждые 4 недели                                   | 10 мг/день<br>дни: 1-21<br>каждые 4 недели                                   |
| Дексаметазон                      | 40 мг/день<br>дни: 1,8,15,22<br>каждые 4 недели                        | 20 мг/день<br>дни: 1,8,15,22<br>каждые 4 недели                              | 10 мг/день<br>дни: 1,8,15,22 каждые<br>4 недели                              |
| Мелфалан                          | 0,25 мг/кг или<br>9 мг/м <sup>2</sup><br>дни: 1-4<br>каждые 4-6 недель | 0,18 мг/кг или<br>7,5 мг/м <sup>2</sup><br>дни: 1-4<br>каждые 4-6 недель     | 0,13 мг/кг или 5 мг/м <sup>2</sup><br>дни: 1-4<br>каждые 4-6 недель          |
| Преднизолон                       | 60 мг/м <sup>2</sup> 1-4 дни   | 30 мг/м <sup>2</sup> дни 1-4   | 15 мг/м <sup>2</sup> дни 1-4   |
| Циклофосфамид                     | 100 мг/день<br>дни: 1-21<br>каждые 4 недели                            | 50 мг/день<br>дни: 1-21<br>каждые 4 недели                                   | 50 мг через день<br>дни: 1-21<br>каждые 4 недели                             |

Несмотря на высокую эффективность программ лечения с бортезомибом терапия мелфаланом и преднизолоном (МР) может быть использована у пожилых больных с неудовлетворительным физическим состоянием, сопутствующей патологией, при непереносимости бортезомиба. Также может быть назначена терапия циклофосфамидом и преднизолоном [II, A].

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 [II, B].

#### **Лечение больных с впервые диагностированной ММ, кандидатов на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК**

Больные в возрасте до 60-65 лет, которым впервые установлен диагноз ММ, исходно могут рассматриваться в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию, включающую одну или две трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [I, A]. Пациентам 65—70 лет с хорошим соматическим статусом и отсутствием сопутствующих заболеваний также возможно выполнение высокодозной консолидации мелфаланом [II, B]. Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых больных возрастает риск трансплантант-ассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории более 70 лет, при которой указанный риск может достигать 8%.

Миеломная нефропатия (включая диализ-зависимую почечную недостаточность) не является противопоказанием для выполнения высокодозной химиотерапии с последующей

ауто-ТГСК. Пациент может быть направлен в трансплантационный центр, располагающий возможностью проведения гемодиализа.

### Индукционная терапия

Индукционная терапия может включать несколько линий терапии для достижения максимально возможного противоопухолевого ответа. В таблице 5 представлены предпочтительные схемы индукционного этапа терапии.

Во всех выше перечисленных случаях при выборе индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. Наиболее признанными схемами индукционной терапии являются VD, PAD [I], VCD [II, A] . Триплеты, включающие бортезомиб считаются самыми эффективными режимами, т.к. имеют большую эффективность, чем VD.

Если ответ на I линию индукционной терапии недостаточный, т.е. не достигнута по крайней мере частичная ремиссия (ЧР), целесообразен переход на II линию индукционной терапии – леналидомид-содержащие курсы VRD, RAD, RCD, RD/Rd. Поскольку леналидомид обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) целесообразно выполнять после 4-го леналидомид-содержащего курса.

Количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение и согласовывается с трансплантационным центром.

Пациенты, достигшие ПР или очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве обязательных кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации. Именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации мелфаланом в высоких дозах и значительного увеличения выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания.

Таблица 5.

Схемы индукционной терапии у больных, являющихся кандидатами на выполнение ауто-ТГСК.

|   |
|---|
| <b>Предпочтительные схемы I линии терапии:</b>  |
| *Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон (VCD)    |
| *Бортезомиб/доксорибицин/дексаметазон (PAD)     |
| *Бортезомиб/дексаметазон (VD)                   |
| <b>Предпочтительные схемы II линии терапии:</b> |
| Леналидомид/дексаметазон (RD/Rd)                |
| Леналидомид/бортезомиб/дексаметазон (RVD)       |
| Леналидомид/доксорибицин/дексаметазон (RAD)     |
| Леналидомид/циклофосфан/дексаметазон (RCD)      |
| Леналидомид/циклофосфан/преднизолон (RCP)       |



|   |
|---|
| <b>Дополнительные возможные индукционные схемы:</b> |
|---|

|                     |
|---------------------|
| DCEP, DHAP, VD-PACE |
|---------------------|

\*Во всех представленных схемах оптимальным является подкожное введение бортезомиба.

При резистентном течении заболевания дальнейшая тактика терапии определяется лечащим врачом, высокодозные методы лечения могут быть применены на усмотрение трансплантационного центра.

Трансплантационный этап включает в себя:

- мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСК)
  - Наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (чаще всего циклофосфида в дозе 2-4 г/м<sup>2</sup>, редко цитарабина, курсов CAD, DPACE, VD-PACE, DHAP и др.) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут). В некоторых случаях Г-КСФ применяется в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения (в дозе 10 мкг/кг/сут). При недостаточной эффективности мобилизации или при проведении ее повторно возможно включение в режим препарата плериксафор.
- высокие дозы мелфалана (200 мг/м<sup>2</sup>) с последующей трансплантацией аутологичных ГСК.
  - Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования должен составлять от 2 до 6 недель.
  - При выраженном нарушении функции почек (СКФ < 30 мл/мин), но не требующем проведения гемодиализа, а также больным старшего возраста (65-70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана до 140 мг/м<sup>2</sup>.
  - Для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, дозу мелфалана (140-200 мг/м<sup>2</sup>) определяет трансплантационный центр. Гемодиализ проводится в -4-й, -2-й (перед введением мелфалана) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

В последние годы неоднократно обсуждался вопрос о сроках выполнения ауто-ТГСК – непосредственно после завершения индукционного этапа (ранняя ауто-ТГСК) или же при развитии рецидива (поздняя ауто-ТГСК). Результаты исследования PETHEMA, IFM и EMN показали очевидное преимущество ранней ауто-трансплантации по сравнению выполнением ее в качестве «терапии спасения». [1, А].

Этап консолидирующего лечения

Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. Консолидирующая терапия включает в себя ограниченное число курсов препаратами в полных дозах (например VCD, RD, VRD). Вопрос

о необходимости проведения консолидации решается в трансплантационном центре. Консолидирующую терапию целесообразно начинать через 3 месяца после ауто-ТГСК, после получения результатов контрольного обследования, подтвердившего отсутствие прогрессии заболевания.

Одним из вариантов консолидирующего лечения может рассматриваться *вторая аутологичная трансплантация*.

В отношении выполнения второй аутотрансплантации при ММ до настоящего времени не достигнуто единого мнения, хотя значимые преимущества двойной аутотрансплантации представлены в исследованиях В.Barlogie. Тандемная аутотрансплантация сопровождалась лучшими результатами по сравнению с однократной трансплантацией и стандартной терапией. IFM показала, что вторая аутологичная трансплантация предоставляет преимущества в выживаемости только у пациентов, не достигших как минимум ОХЧР после первой ауто-трансплантации.

NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.) рекомендует собирать аутологичные гемопоэтические клетки у **всех пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов** на трансплантацию, причем в количестве, достаточном для выполнения двух трансплантаций. Согласно NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.), реализация двойной трансплантации может обсуждаться для всех пациентов, являющихся кандидатами на аутотрансплантацию. При этом для пациентов, у которых после первой трансплантации не была достигнута как минимум ОХЧР, вторая аутотрансплантация является терапией выбора.

В большинстве трансплантационных центров обычно воздерживаются от проведения второй трансплантации в ближайшие сроки после первой. Это объясняется надеждой клиницистов на то, что применение новых препаратов в индукционной терапии, а также при лечении рецидива, позволит достичь таких же результатов, как и при выполнении двойной аутотрансплантации.

Обсуждается возможность выполнения второй аутотрансплантации в качестве терапии спасения в случае рецидива или прогрессии заболевания после первой трансплантации. Оптимальные результаты при второй трансплантации возможны в случае продолжительности ремиссии после первой аутотрансплантации не менее 18-24 месяцев. [II, V]

В случае принятия решения о выполнении тандемной трансплантации вторая аутотрансплантация осуществляется в течение 3-6 месяцев после первой (отсчет ведется от даты переливания CD34+ клеток). Оптимальные сроки для второй трансплантации — через 3 месяца после первой.

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

- длительно сохраняющаяся после первой аутотрансплантации нейтропения или тромбоцитопения

- острая фаза гепатита (токсического, вирусного)
- инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2-3 месяца после первой аутотрансплантации
- астенический синдром, сохраняющийся после первой аутотрансплантации
- обострение хронических заболеваний

Причинами отказа от второй трансплантации, кроме указанных выше, могут быть:

- ранний рецидив (прогрессирование) ММ в течение первого года после ТГСК
- нежелание больного
- недостаточное для трансплантации количество CD34+ клеток

### Этап поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и выполняется с целью предупреждения рецидива заболевания. В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой после первой или второй аутологичной трансплантации. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели в течение 2-х лет или до прогрессии [II, A] и леналидомид в дозе 10-15 мг/сут до прогрессии [I, A]. Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей выживаемости без признаков прогрессирования (ВБП), времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости (ОВ).

Согласно IMWG, поддерживающая терапия бортезомибом целесообразна только в случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, однако длительное применение препарата после ауто-ТГСК (в течение 2-х лет) потребует редукции дозы препарата у трети больных. Группа HOVON показала, что поддерживающая терапия бортезомибом после ауто-ТГСК эффективна у пациентов с del17p.

При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с плацебо было показано удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50%, а исследование CALGB 100104 подтвердило улучшение показателей ОВ. При этом медиана длительности поддерживающей терапии составила около 2 лет. Поддерживающая терапия леналидомидом сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью, без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. Однако вероятность возникновения вторых опухолей на фоне длительного приема леналидомида заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства поддерживающей терапии леналидомидом по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей. В недавнем мета-анализе всех рандомизированных исследований, сравнивающих леналидомид с плацебо, который был представлен на конгрессе ASCO 2016, Attal и коллеги показали, что использование поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК до прогрессии заболевания имело 2,5-летнее преимущество над плацебо, и это преимущество превышало риск развития вторых опухолей.

В течение длительного времени единственным препаратом, зарегистрированным для поддерживающей терапии после ауто-ТГСК, являлся интерферон, благодаря его иммуномодулирующим свойствам. Интерферон  $\alpha$ -2b назначается п/к 3 раза в неделю по 3 000 000 МЕ в течение длительного времени (до рецидива или прогрессирования, но не менее 5 лет). Этот вид поддерживающей терапии может рассматриваться у больных, которым аутотрансплантация выполнялась на фоне полной иммунохимической ремиссии или которым невозможно проведение поддерживающей терапии другими препаратами.

После аутотрансплантации поддерживающую терапию рекомендуется назначать через 90-100 дней после переливания аутологичных ГСК. Предварительно проводится обследование больного для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания.

В центрах, где есть возможность проводить иммунофенотипирование или секвенирование нового поколения клеток костного мозга, целесообразно выполнять мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) у больных, достигших полной ремиссии. Возможно, именно результаты МОБ повлияют на тактику посттрансплантационной терапии.

### **Лечение рецидивов ММ**

Рецидивы при множественной миеломе неизбежно наступают у большинства больных. Показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива. При иммунохимическом рецидиве или прогрессировании, когда отмечается нарастание уровня моноклонального белка при отсутствии клинических симптомов, характерных для ММ, оправдана выжидательная тактика. Возобновление химиотерапии в этой ситуации показано только при быстром нарастании парапротеина.

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию [IV, C]. При поздних рецидивах (спустя 6 - 12 месяцев после окончания предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с аутоТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, если ремиссия после первой ВДХТ продолжалась 2-3 года.

В последнее десятилетие для лечения рецидивов/рефрактерной ММ с успехом используют бортезомиб как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и/или химиопрепаратами.

Результаты крупного рандомизированного исследования APEx выявили более высокую эффективность бортезомиба (43%) по сравнению с дексаметазоном в высокой дозе (18%), а также улучшение показателей ВДП и ОВ. Добавление дексаметазона к терапии бортезомибом (VD) улучшает результаты на 12-18%. Программа VD считается одним из стандартов лечения рецидивов/рефрактерной ММ.

В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что у больных с рецидивами ММ бортезомиб, вводимый подкожно, не уступает по эффективности бортезомибу, вводимому внутривенно, и позволяет достичь такого же уровня ВДП и ОВ. Более того, при подкожном введении бортезомиба значительно реже, чем при введении препарата внутривенно, развивались нежелательные явления, в том числе периферическая полинейропатия. Таким образом, подкожное введение бортезомиба следует рассматривать как стандартный метод введения препарата у всех пациентов с 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 2 препаратов значительно увеличивает медианы ВДП и продолжительности ответа на лечение по сравнению с одним бортезомибом. Медиана ВДП составила 9,3 мес. при сочетании 2 препаратов и 6,5 мес. при лечении бортезомибом, медиана продолжительности ответа на лечение – 10,2 мес. и 7 мес. соответственно. Лечение по данной программе также может быть рекомендовано для лечения рецидивов и рефрактерной ММ.

Комбинация бортезомиба с циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD, CVD) эффективна у 75-82% пациентов с рецидивами ММ, обладает умеренно выраженной токсичностью и может быть использована для проведения терапии этих больных. Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба (VMP, PAD).

Практическое значение имеет вопрос об эффективности повторного использования бортезомиба. По данным проспективного исследования возобновление лечения бортезомибом эффективно у 40% больных. Результаты одного из ретроспективных исследований показали, что у пациентов, ранее эффективно леченных бортезомибом, в 63% случаев возобновление лечения бортезомибом позволило получить противоопухолевый ответ (55% больных получали дексаметазон). При этом медиана ВДП достигла 9,3 мес., ОВ 1,7 года. Эффективность повторного лечения бортезомибом зависела от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. У пациентов с интервалом без лечения после предшествующего лечения этим препаратом более 6 месяцев общая эффективность составила 76,9%, у больных с интервалом без лечения 6 или менее месяцев – 38,1%.

Высоко эффективной программой лечения рецидивов и рефрактерной ММ является комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном. В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы показано, что сочетание леналидомида с

дексаметазоном существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном в высокой дозе. Общая эффективность терапии леналидомидом и дексаметазоном составила 61% и 60,6%, а дексаметазоном –19,9% и 24%. Полные и почти полные ремиссии при лечении леналидомидом и дексаметазоном получены у 24% больных. Медиана ВДП при лечении леналидомидом и дексаметазоном составила 11,2 мес. (при лечении дексаметазоном 4,7 мес.). Медиана ОВ составила соответственно 35 мес. и 31 мес.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомида с дексаметазоном при первом рецидиве более эффективно, чем их применение после многократных курсов терапии спасения. Частота ПР и ОХЧР существенно выше при использовании леналидомида и дексаметазона в качестве терапии второй линии, чем при назначении этой программы в качестве терапии третьей и последующих линий терапии (39,8% по сравнению с 27,7%). Медиана ОВ также существенно продолжительнее, когда леналидомид с дексаметазоном применяли при первом рецидиве, по сравнению с ситуациями, когда данную комбинацию использовали после второй и более линий химиотерапии (42 мес. по сравнению с 35,8 мес.).

В клиническом исследовании VISTA было показано, что при развитии рецидива после лечения по схеме VMP в качестве терапии первой линии эффективность программ на основе леналидомида выше (73%) по сравнению с бортезомиб-содержащей терапией (41%).

Перед началом терапии леналидомидом необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (Таблица 6).

Таблица 6.

Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина.

| Клиренс креатинина (КК), мл/мин         | Доза леналидомида   |
|---|---|
| $\geq 50$                               | 25 мг 1 раз в день  |
| $30 \leq \text{КК} < 50$                | 10 мг 1 раз в день  |
| $\text{КК} < 30$                        | 15 мг через день  |
| $\text{КК} < 30$ (требуется гемодиализ) | 5 мг 1 раз в день (в дни гемодиализа после процедуры гемодиализа) |

При лечении леналидомидом больных ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль за показателями крови из-за более часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения, чем при нормальной функции почек.

Для уменьшения частоты развития тромбозов при лечении леналидомидом и дексаметазоном необходима антикоагулянтная профилактика. Пациентам со стандартным риском венозной тромбоэмболии назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (81-100 мг). При более высоком риске тромбозов, особенно у обездвиженных пациентов и имеющих тромбозы или тромбоэмболии в анамнезе, или пациентов, получающих эритропоэтин, следует

рассмотреть возможность использования профилактической дозы низкомолекулярного гепарина.

В соответствии с накопленным клиническим опытом для улучшения переносимости терапии рекомендуют проводить соответствующую коррекцию дозы дексаметазона в зависимости от возраста пациентов.

Результаты доклинических исследований показали, что леналидомид повышает чувствительность миеломных клеток в бортезомибу и дексаметазону. В исследованиях I-II фазы показана эффективность сочетания леналидомида с бортезомибом и дексаметазоном (схема VRD) у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, ранее получивших различные программы лечения, включая леналидомид, бортезомиб, талидомид и ВДХТ с ауто-ТГСК. При длительности наблюдения 26 мес., медианы ВБП и ОВ составили 9,5 мес. и 26 мес. соответственно. Лечение по схеме RVD рекомендуется для лечения рецидивов и рефрактерной ММ.

Неплохо зарекомендовали себя схемы для лечения рецидивирующей/резистентной ММ, включающие различные сочетания леналидомида с циклофосфамидом, доксорубицином, бендамустином, преднизолоном и дексаметазоном. В настоящее время продолжаются исследования II фазы, изучающие эффективность и переносимость данных схем.

Для лечения больных ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение схемам на основе леналидомида, в то время как у больных с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба. У больных ММ с почечной недостаточностью также используют программы на основе бендамустина, карфилзомиба. При агрессивном или первично-рефрактерном рецидиве целесообразно использование схем, включающих одновременно бортезомиб и леналидомид (VRD, RVD).

Исследования, опубликованные в последние годы, показали эффективность ингибитора протеасом 2 поколения карфилзомиба у больных с рецидивами ММ. В исследовании III фазы ENDEAVOR было показано, что применение комбинации карфилзомиба с дексаметазоном в 2 раза увеличивает ВБП по сравнению с комбинацией бортезомиба с дексаметазоном в этой группе пациентов (18,7 мес. против 9,4 мес.,  $p < 0,0001$ ). Частота нежелательных явлений 3-4 степени в группах карфилзомиба и бортезомиба были сопоставимы: гипертензия встречалась у 8,9% и 2,6% пациентов соответственно, одышка – у 5,6% и 2,2%, сердечная недостаточность – у 4,8 и 1,8%, острая почечная недостаточность – у 4,1% и 2,6%.

В крупном рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE было показано, что добавление карфилзомиба к сочетанию леналидомида и дексаметазона значительно улучшает ВБП у пациентов с рецидивами ММ. Медиана ВБП составила 26,3 мес. в группе больных, получавших карфилзомиб и 17,6 мес. у пациентов, получавших только леналидомид с дексаметазоном. Частота ремиссий также была значительно выше в группе больных, получавших карфилзомиб, и составила 87.1% и 66.7% соответственно, а частота полных ремиссий составила 31.8% и 9.3% соответственно. Частота периферической нейропатии была

практически одинакой в обеих группах. Другие негематологические осложнения 3-4 степени встречались чаще при лечении карфилзомибом и включали одышку (2,8% и 1,8% соответственно), сердечную недостаточность (3,8 и 1,8% соответственно) и гипертензию (4,3% и 1,8%). Лечение по схеме KRd продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Для лечения рецидивов/прогрессирования ММ у больных, ранее получавших бортезомиб и леналидомид, рекомендуют новый иммуномодулирующий препарат помалидомид в сочетании дексаметазоном в низкой дозе [I, A].

В крупном рандомизированном исследовании III фазы MM-003 участвовало 445 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ, у большинства из которых (75%) отмечалась резистентность к бортезомибу и леналидомиду. В этом исследовании проведено сравнение эффективности комбинации помалидомида с дексаметазоном в низкой дозе и только дексаметазона в высокой дозе. Общая эффективность лечения помалидомидом и дексаметазоном была значительно выше (31%), чем при использовании дексаметазона в высокой дозе (10%). Также показано улучшение показателей выживаемости при использовании сочетания препаратов по сравнению с лечением дексаметазоном в высокой дозе. При медиане наблюдения 10 мес., медианы ВБП составили 4 мес. и 1,9 мес., ОВ — 12,7 мес. и 8,1 мес. соответственно. Улучшение общей выживаемости при лечении помалидомидом и дексаметазоном в низкой дозе было значительным, несмотря на то, что ко времени проведения анализа 50% пациентов, рандомизированных для получения дексаметазона, уже получали помалидомид.

Применение помалидомида требует профилактики тромботических осложнений. При стандартном риске венозных тромбоэмболий (ВТЭ) проводят профилактику аспирином. При наличии хотя бы одного фактора риска развития ВТЭ рекомендуется антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами.

Терапию помалидомидом в сочетании с низкими дозами дексаметазона рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания. При достижении плато ответа следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона для улучшения переносимости длительного лечения.

Для лечения рецидивов/рефрактерной ММ может использоваться бендамустин. В одном из исследований была показана эффективность бендамустина у 55% больных с развитием рецидива после ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК, при этом медиана ВБП составила 6,5 мес. В других исследованиях при сочетании бендамустина с глюкокортикоидами противоопухолевый эффект получен у 30-36% больных. При сочетании бендамустина с бортезомибом и дексаметазоном общая эффективность лечения (достижение как минимум ЧР) при рецидивах и рефрактерной ММ составила от 57 до 73%. Эти программы (схемы BVD или BBD) могут быть рекомендованы для лечения рецидивов и рефрактерной ММ, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью. Бендамустин хорошо переносится в дозах от 60 мг/м<sup>2</sup>



до 90 мг/м<sup>2</sup>, но часто необходима модификация доз в зависимости от предшествующего лечения, особенно после ВХТ с аутотрансплантацией ГСК, а также после программ с длительным приемом мелфалана. Поэтому рекомендуется стартовая доза препарата 60 мг/м<sup>2</sup>, которая может быть увеличена до 70 мг/м<sup>2</sup> или 90 мг/м<sup>2</sup>.

В настоящее время в процессе регистрации в России находятся два новых моноклональных антитела для лечения ММ – анти-CD38 антитело даратумумаб и анти-SLAMF7 антитело элотузумаб.

Эффективность монотерапии даратумумабом<sup>19</sup> была показана в исследовании II фазы. По результатам этого исследования, общая эффективность лечения даратумумабом у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших  $\geq 3$  линий терапии или рефрактерных к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам, составила 29%, медиана длительности сохранения ответа на терапию – 7,4 мес., медиана ОВ – 17,5 мес. Среди нежелательных явлений 3-4 ст. чаще всего отмечались анемия (24%), тромбоцитопения (19%), нейтропения (12%).

Возможность добавления даратумумаба к комбинации бортезомиба с дексаметазоном (Vd) была оценена в крупном рандомизированном исследовании III фазы CASTOR. В исследовании проведено сравнение комбинаций Vd и DVd (даратумумаба с бортезомибом и дексаметазоном) у больных с рецидивами или рефрактерной ММ. В исследуемой группе (DVd) достоверно чаще достигались ремиссии (83%), чем в контрольной группе (Vd) (63%), вдвое чаще отмечены ОХЧР (59% и 29%) и ПР (19% и 9%), соответственно. В группе DVd наиболее частыми нежелательными явлениями (>25%) были тромбоцитопения, периферическая сенсорная нейропатия, диарея и анемия. Профиль безопасности препарата в целом соответствовал описанному ранее.

В другом рандомизированном исследовании III фазы, оценивавшем применение комбинации леналидомида и дексаметазона (Rd) с или без даратумумаба у пациентов с рецидивами или рефрактерной ММ, было показано, что добавление даратумумаба к комбинации леналидомида с дексаметазоном достоверно увеличивает общую эффективность лечения (93% против 76%). Профиль безопасности комбинации даратумумаба с леналидомидом и дексаметазоном соответствовал описанному в предшествовавших исследованиях даратумумаба и леналидомида с дексаметазоном в низкой дозе.

Эффективность элотузумаба<sup>20</sup> была показана в рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2, в котором сравнивали комбинацию леналидомида и дексаметазона с или без элотузумаба у 646 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. Общая эффективность в группе, получавшей элотузумаб, составила 79%, в группе без элотузумаба – 66% ( $p = 0,0002$ ); медиана ВБП – 19,4 мес. и 14,9 мес., соответственно ( $p = 0,0004$ ). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и 4 степени в обеих группах были лимфоцитопения,

<sup>19</sup> Препарат в процессе регистрации

<sup>20</sup> Препарат в процессе регистрации

нейтропения, пневмония и утомляемость. Инфузионные реакции развились у 10% больных, получавших элутузумаб, в большинстве случаев 1 и 2 степени.

Традиционная полихимиотерапия (VMVP/VBAP, M2) также может быть эффективна при развитии рецидивов. У больных с полинейропатией при использовании этих программ следует исключить винкристин. При рецидивах, протекающих с экстрамедуллярным компонентом, применяют циклофосфамид в промежуточной дозе в сочетании с высокими дозами дексаметазона (CD). Вероятно, наиболее эффективным новым препаратом для лечения больных с экстрамедуллярным поражением является бортезомиб. S.Lonial с соавт. в публикации 2016 г. (исследование SIRIUS) представили данные об эффективности даратумумаба у 3 из 14 (21,4%) пациентов с экстрамедуллярным компонентом, получивших несколько предшествующих линий терапии. В качестве терапии “спасения” могут быть использованы программы DCEP и VD-PACE. У больных ММ с цитопенией по-прежнему может применяться 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 [II,A].

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

### **Профилактика и лечение осложнений**

В случае высокого риска синдрома распада опухоли проводится гидратация во время 1-2-го курсов терапии, назначение аллопуринола в первые 5-7 дней каждого курса в дозе 300-600 мг/сут.

Профилактику тромботических осложнений следует начинать одновременно с началом индукционной терапии. Аспирин (в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой) назначают внутрь один раз в сутки в стандартной профилактической дозе (81-100 мг) на протяжении всей индукционной фазы лечения. При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, большая опухолевая масса, использование адриамицина, эритропоетина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или не прямых антикоагулянтов (варфарина). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

При включении в тактику терапии иммуномодуляторов (леналидомид, помалидомид) больные с высоким риском тромботических осложнений (больше 1 фактора риска) должны получать низкомолекулярный гепарин в течение первых 4-6 месяцев лечения с последующим переходом на аспирин или варфарин.

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 и карфилзомиб, в связи с увеличением частоты реактивации вируса герпеса. При использовании других программ назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется, если в анамнезе нет опоясывающего лишая.

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, с подбором антибактериальных препаратов. При ММ опасно применение антибактериальных средств, обладающих нефротоксическим действием.

При рецидивирующих тяжелых инфекциях целесообразно применение иммуноглобулинов в дозе 0,2-0,4 г/кг в/в 1-2 раза с интервалом 3-4 недели.

Для купирования оссалгий и предупреждения переломов костей используют бисфосфонаты. Главное фармакологическое действие бисфосфонатов — ингибирование резорбции костной ткани, механизм которого заключается в предохранении растворения кристаллов оксиапатита и непосредственном снижении активности и числа остеокластов. При гиперкальциемии бисфосфонаты снижают уровень сывороточного кальция. У больных с нормальным содержанием кальция в крови действие, ингибирующее резорбцию кости, проявляется в виде сокращения выделения с мочой кальция и гидроксипролина. Бисфосфонаты следует вводить в первый день каждого курса.

По данным исследования группы MRC золедроновая кислота эффективнее памидроната, и поэтому должна быть первым рекомендуемым препаратом у больных ММ.

- Золедроновую кислоту назначают в разовой дозе 4 мг, вводят в/в в течение 15 мин. В связи с риском развития такого осложнения, как остеонекроз челюсти, продолжительность применения золедроновой кислоты рекомендуется ограничивать двумя годами.
- 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.

Бисфосфонаты не рекомендованы пациентам с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин).

При гиперкальциемии (уровень кальция в сыворотке более 2,6 ммоль/л) терапевтические мероприятия включают гипергидратацию (введение не менее 3—4 литров жидкости в сутки). Для усиления диуреза, с целью ингибирования канальцевой реабсорбции натрия и кальция и увеличения экскреции кальция, применяют солевые и щелочные растворы в сочетании с мочегонными препаратами. Использовать диуретики следует с осторожностью, т. к. есть опасность развития почечной недостаточности, в первую очередь у пациентов с

миеломой Бенс-Джонса. Показано немедленное начало системной противоопухолевой терапии и назначение бисфосфонатов.

Важно помнить, что дополнительной рекомендацией является сохранение активного образа жизни больных, так как длительная иммобилизация обычно усиливает гиперкальцемию.

*При синдроме повышенной вязкости крови*, особенно в случае парапротеинемической комы, целесообразно проведение плазмафереза. Показаниями к плазмаферезу служат:

- парапротеинемическая кома;
- клинические признаки синдрома повышенной вязкости крови (кровоточивость, повышение АД, нарушение зрения, неврологические расстройства);
- повышение уровня общего белка выше 120 г/л.

Плазмаферез проводится ежедневно или через день. В качестве замещающих растворов используют растворы кристаллоидов, при гипоальбуминемии — растворы альбумина.

Миеломная нефропатия (цилиндр-нефропатия, cast-nephropathy) – наиболее частый морфологический вариант поражения почек при ММ, характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Критерии миеломной нефропатии:

- креатинин > 177 мкмоль/л (2 мг/дл) или СКФ ≤ 40 мл/мин;
- высокий уровень секреции СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки (более 1500 мг/л);
- канальцевый характер протеинурии.

Миеломная нефропатия является показанием к немедленному началу специфической терапии, поскольку улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. Следует использовать терапевтические схемы, которые позволяют достигнуть быстрого и максимального гематологического и почечного ответов. При необходимости терапию проводят одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом, при этом все препараты вводятся **в полных дозах после сеанса гемодиализа или в междиализные дни**.

Индукционная терапия больных с почечной недостаточностью.

Бортезомиб-содержащие схемы остаются основными в лечении пациентов с миеломной нефропатией. Следует начинать терапию бортезомибом в стандартной дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11 дни 3-недельного цикла. Подкожное введение бортезомиба имеет такую же эффективность, как и внутривенное. Рекомендуемая высокая доза дексаметазона – 40 мг/день (20 мг для пациентов старше 75 лет) применяется в первом цикле терапии в режиме 4 дня введения - 4 дня пауза; затем – соответственно протоколу лечения. Добавление третьего препарата к VD может быть эффективным. У пациентов, подходящих для ауто-ТГСК,

бортезомиб можно назначать в комбинации с доксорубицином или циклофосфамидом и дексаметазоном.

Гематологический ответ (особенно у диализ-зависимых пациентов) целесообразно оценивать после каждого курса терапии, при этом показатели секреции СЛЦ иммуноглобулинов должны снижаться после каждого курса. При отсутствии положительной динамики содержания СЛЦ необходима смена программы лечения – переход на II линию терапии.

Леналидомид также эффективен и безопасен при лечении ММ с почечной недостаточностью, при этом доза препарата должна корректироваться в зависимости от клиренса креатинина. Леналидомид также может назначаться пациентам с тяжелой, в том числе диализ-зависимой почечной недостаточностью, в этих случаях должен проводиться тщательный мониторинг гематологической токсичности.

Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК выполняма у больных ММ с почечной недостаточностью; доза мелфалана должны быть ограничена 100-140 мг/м<sup>2</sup>.

Для лечения рецидивирующей/рефрактерной ММ с почечной недостаточностью могут применяться помалидомид и карфилзомиб. Помалидомид должен назначаться в дозе 4 мг/день у пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 45$  мл/мин.; дальнейшие исследования покажут, должна ли быть снижена доза при более тяжелой почечной недостаточности. Карфилзомиб не требует модификации дозы и показывает похожие результаты у пациентов с почечной недостаточностью: уровень доказательности А - у пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 15$  мл/мин и В - у пациентов с клиренсом креатинина  $< 15$  мл/мин. Необходимы дополнительные данные относительно его почечной безопасности

#### Дополнительные методы обследования при ММ с почечной недостаточностью:

- определение кислотно-щелочного состояния (наличие и степень выраженности метаболического ацидоза),
- исследование характера протеинурии (для миеломной нефропатии характерен канальцевый тип протеинурии; при клубочковой и смешанной протеинурии необходимо исключить наличие амилоидоза почек).

#### Общие рекомендации по лечению ММ с почечной недостаточностью:

- коррекция дегидратации, исключение диуретиков,
- исключение нефротоксичных препаратов,
- коррекция электролитный нарушений и кислотно-щелочного состояния.

Анемия развивается у большинства больных ММ. В результате успешной терапии по мере уменьшения опухолевой массы и улучшения функции почек анемия, как правило, купируется. При глубокой анемии (особенно у пожилых больных) необходимы трансфузии эритроцитарной массы или назначение эритропоэтина. Для уточнения генеза анемии целесообразно исследование в крови содержания эндогенного эритропоэтина и

феррокинетики. Применение рекомбинантного эритропоэтина и возмещение дефицита железа способствует стойкому поддержанию уровня гемоглобина. Следует помнить, что использование рекомбинантного эритропоэтина увеличивает риск тромботических осложнений. Данный факт должен учитываться при назначении пациентам иммуномодулирующих препаратов, дексаметазона и доксорубина. Применение эритропоэтина прекращается при достижении уровня гемоглобина 120 г/л.

Периферическая полинейропатия часто встречается при лечении бортезомибом. Оценка неврологического состояния больных, как перед началом терапии, так и в процессе лечения позволяет своевременно выявить неврологические осложнения и провести соответствующую редукцию дозы бортезомиба для уменьшения проявлений нейротоксичности (Таблица 7).

Таблица 7.

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

| Признаки и симптомы нейропатии   | Модификация дозы и режима   |
|--|---|
| I степень (парестезии, слабость и/или снижение рефлексов без боли или потери функции)  | Снижение дозы бортезомиба на 1 уровень (1,3 - 1,0 - 0,7 мг/м <sup>2</sup> ) или для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных с исходной нейропатией назначение бортезомиба в дозе 1,3 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю.   |
| I степень с болью или II степень (без боли, но с ограничением жизненной активности)  | Для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, снижение дозы бортезомиба на 1 уровень или изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе.<br>Для больных, получающих бортезомиб 1 раз в неделю, снижение дозы на 1 уровень или временное прекращение приема препарата; после снижения токсичности (степень ≤1), возобновление лечения бортезомибом 1 раз в неделю в дозе, сниженной на 1 уровень. |
| II степень с болью, III степень (с нарушением функции и жизненной активности) или IV степень (сенсорная нейропатия с потерей трудоспособности или моторная нейропатия опасная для жизни или приводящая к параличу) | Прекращение лечения бортезомибом  |

Для лечения периферической нейропатии назначают витамины группы В (чаще миллиграмму по 100 мг внутрь 3 раза в день в течение 6-12 недель, при острых болях 2 мл внутримышечно ежедневно), α-липоевую кислоту (берлитион или тиоктацид 300 мг 2 раза в

день, при тяжелой нейропатии 600 мг внутривенно в течение 5-10 дней с последующим приемом той же дозы перорально в течение 3-12 недель). С целью уменьшения нейропатической боли целесообразно использование прегабалина 150 мг в день с постепенным увеличением дозы препарата до 300 мг в день через 3-7 дней, а при необходимости до максимальной дозы 600 мг в сутки. Лечение проводят в течение 8-12 недель. Нестероидные противовоспалительные препараты малоэффективны. При недостаточном обезболивающем эффекте назначают амитриптилин или опиоидные анальгетики.

При развитии других проявлений токсичности коррекция дозы лекарственных препаратов в процессе проводимой терапии проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями по ведению онкогематологических больных.

### **Локальная лучевая терапия.**

При ММ локальная лучевая терапия используется с паллиативной целью при угрозе патологических переломов в опорных частях скелета на крупные очаги поражения (позвоночник, кости таза, бедренные, мало- и большеберцовые, плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома; при наличии патологических переломов (при переломах длинных трубчатых костей требуется предварительная иммобилизация); при неврологической симптоматике, связанной со сдавлением опухолью спинного мозга или его корешков; с обезболивающей целью при наличии выраженного болевого синдрома. Локальная лучевая терапия также может быть назначена в отдельных случаях при резистентно-рецидивирующих костных и экстрамедуллярных плазмоцитомах, сопровождающих ММ.

По данным различных авторов нет единого мнения о суммарных очаговых дозах лучевой терапии. Обычно применяют низкие дозы лучевой терапии – 10-30 Гр. В последние годы всё чаще используется режим с подведением одной крупной фракции в дозе 8 Гр, так как увеличение суммарной дозы (до 30-50 Гр) не приводит к улучшению результатов лечения, может быть причиной длительной миелосупрессии, что не позволит продолжить химиотерапевтическую терапию [III, С].

### **Определение эффективности лечения**

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 г.

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Любой полученный ответ необходимо подтвердить дважды результатами повторных исследований.

Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке  $\geq 10$  г/л или в суточной моче  $\geq 200$  г. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче,

по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретирующей миеломе), но при его выявлении методом Freelite, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ  $\geq 100$  мг/л. Соотношение к/λ СЛЦ также должно быть аномальным.

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

***У больных с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/λ СЛЦ считается 0,37-3,1.***

ПР: диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть менее 5%. Мякотканые плазмцитомы при полной ремиссии отсутствуют.

При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Freelite. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ к/λ (0,26-1,65).

Строгая ПР: ПР при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофлюоресцентного методов.

ОХЧР: М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90% и более, а М-протеина в моче до уровня менее 100 мг/в сутки. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 90% и более.

ЧР: уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на 50% и более, а в моче на 90% и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сутки. Размеры мягкотканых плазмцитом должны уменьшиться на 50% и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50%.

См: несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы (ПЗ).

ПЗ: повышение уровня М-градиента на 25% и более от наименьшего достигнутого уровня в сыворотке (увеличение на 5 г/л и более), в моче (увеличение на 200 мг/сутки и более). Для пациентов с «неизмеряемой» болезнью стандартными иммунохимическими методами, но



«измеряемой» только по уровню СЛЦ, прогрессирование устанавливается при увеличении разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» СЛЦ на 100 мг/л. Также о прогрессировании свидетельствует увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (абсолютное число – не менее 10%), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление мягкотканых плазмоцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорректированный уровень кальция сыворотки более 11,5 мг/дл или 2,65 ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.

Рецидив после ПР: диагностируется по повторному появлению М-протеина в сыворотке крови или моче, выявляемому при электрофорезе или иммунофиксации; определению в костном мозге более 5% плазматических клеток; появлению любого другого признака прогрессирования (новых плазмоцитом, новых остеолитических очагов или гиперкальциемии, которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией и др.).

Клинический рецидив: один или более из перечисленных признаков - появление новых мягкотканых плазмоцитом или очагов поражения в костях, увеличение размеров имеющихся плазмоцитом или очагов поражения в костях на 50% (не менее 1 см), гиперкальциемия (уровень скорректированного кальция сыворотки более 11,5 мг/дл, или более 2,66 ммоль/л), снижение уровня гемоглобина на 2 г/дл и более, повышение уровня креатинина сыворотки до 2 мг/дл и более или до 177 мкмоль/л и более.

Значимый иммунохимический рецидив - состояние, требующее начала противорецидивной терапии. Возобновление противоопухолевого лечения показано:

- при удвоении содержания М-градиента при повторном исследовании, выполненном с интервалом не более 2 месяцев;

- при наличии в 2-х последовательных исследованиях хотя бы одного из следующих признаков:

- увеличение М-градиента на  $> 10$  г/л,

- или

- увеличение экскреции белка Бенс-Джонса с мочой на  $> 500$  мг/сутки,

- или

- увеличение вовлеченных СЛЦ на  $\geq 200$  мг/л (при аномальном соотношении СЛЦ ) или увеличение вовлеченных СЛЦ  $> 25\%$ .

Рефрактерная миелома – болезнь, не отвечающая как на первоначальную химиотерапию, так и на терапию “спасения” или прогрессирующая в течение 60 дней после последнего лечения. Выделяют две категории рефрактерной миеломы.

Рецидивирующую/рефрактерную миелому определяют как болезнь, которая не отвечает на терапию спасения или прогрессирует в течение 60 дней после последнего лечения у пациентов, с ранее достигнутым минимальным ответом и более с последующим прогрессированием.

Первично рефрактерной считают болезнь, при которой не удавалось достичь минимального ответа и более на любой противоопухолевой терапии.

Рецидивирующая миелома – это болезнь, по поводу которой проводилась ранее терапия, а затем наступило прогрессирование, но она не соответствует критериям первичной рефрактерности или рецидивирующей/рефрактерной миеломы.

Минимальный ответ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой: уменьшение уровня М-градиента в сыворотке на 25% - 49% и уровня М-протеина в суточной моче на 50-89%, (однако этот показатель все еще выше 200 мг в сутки), уменьшение размеров мягкотканых плазмочитом на 25-49%, отсутствие увеличения размеров или количества литических костных очагов (развитие компрессионного перелома не исключает ответа).

#### **Динамическое наблюдение.**

В процессе проводимой терапии иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2-3 месяца. У больных олиго- или несекретирующей миеломой следует проводить исследование свободных легких цепей. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 месяца. Исследование костного мозга рекомендуется только для подтверждения полной ремиссии и оценки эффективности лечения при несекретирующей миеломе при невозможности исследовать СЛЦ. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям.

#### **Библиография**

1. Jema IA, Siegel IR, Xu J, et al. Cancer Statistics, 2010. J Clin Oncol. 2010;60:277-300
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М., Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2014, 226 с.
3. Palumbo A, Bringhen S, Zweegman S, et al. Secondary Malignancies in Elderly Myeloma Patients. Haematologica. 2011;96 (Suppl.1):24
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-757
5. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011;117(18):4701-4705
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009;23(1):3-9
7. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measure Myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36(9):842-854
8. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J

- Clin Oncol. 2005;23(15):3412-3420
9. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473
  10. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(suppl.5):155-157
  11. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel L, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011;117(18):4696-4700
  12. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351:1860-1873
  13. Myeloma: Biology and management. Second Edition / Ed. Malpas J.S., Bergsagel D.E., Kyle R.A., Anderson C.A. Oxford, New York, Tokyo. Oxford University Press, 1998.
  14. Менделеева Л.П. Современное лечение множественной миеломы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(1):64-65
  15. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А., и соавт. Использование Велкейда при множественной миеломе. *Терапевтический архив*. 2007;79(7):70-73
  16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-917
  17. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5101-5109
  18. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-941
  19. Bringhen S, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116:4745-4753
  20. Palumbo A, Magarotto V. Novel treatment paradigm for elderly patients with multiple myeloma. *Am J Blood Res*. 2011;1(2):190-204
  21. Jagannath S, Durie BGM, Lee Wolf J, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for frontline treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2009;359:906-917
  22. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, et al. Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple Myeloma patients. *Blood* 2010;116:619
  23. San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, et al. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2761-2766
  24. Avet-Loiseau H, Leleu X, Rosel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome in patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del (17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630-4634
  25. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent neuropathy

- in multiple Myeloma. *Leukemia*. 2011;1-13
26. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и соавт. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получавших бортезомиб (Велкейд). *Онкогематология*. 2008;3:52-62
  27. Sonneveld P, Longen JLM. Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias. *American Society of Hematology Education Program Book*. 2010:423-430
  28. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Signal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple Myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer*. 2009;115:229-232
  29. Treatment of multiple myeloma and relation disorders Ed. Rajkumar SV and Kyle RA. Cambridge University Press, 2009
  30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>TM</sup>) Multiple Myeloma Version 3.2016 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)
  31. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasale K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*. 1992;80:887-890
  32. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116: Abstract 40
  33. Einsele H, Liebisch P, et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM Xla Trial). *Blood*. 2009;114: Abstract 131
  34. Richardson P, Weller E, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116:679-686
  35. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Урнова Е.С., и соавт. Влияние бортезомиба на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у больных множественной миеломой. *Терапевтический архив*. 2012;84(7):35-41
  36. Barlogie B, Attal M, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trails for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroup francophone du myelome, southwest oncology group, and university of Arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol*. 2010;28,1209-1214
  37. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, Et al. Phase III intergroup study of Lenalidomide versus placebo maintenance therapy followihgsingle autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for multiple myeloma: CALGB 100104 BMT-CTN 100104. *Haematologica*. 2011;96 (1s):S23.
  38. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609-2617
  39. Richardson PG, Sonnefeld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110(11):3557-3560
  40. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the tretment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*. 2006;91(7):929-934

41. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3892-3901
42. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapse multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(3):330-337
43. Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica*. 2007;92(8):1149-1150
44. Hrusovsky I, Emmerich B, Rohr A, et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma – results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology*. 2010;79(3-4):247-254
45. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123-2132
46. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomideplus dexamethasone for relapsed multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-2142
47. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimization the use of lenalidomide in relapse or refractory multiple Myeloma: consensus statement. *Leukemia*. 2011:1012
48. Lenhard RE, Oken MM, Barnes JM, et al. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for avanced refractory multiple myeloma. *Cancer*. 1984;53(7):1456-1460
49. Dadacaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple Myeloma. *J BUON*. 2007;12: 41-44
50. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosis myltiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;336:1759-1769
51. Mateos MV, Oriol A, Gutierrez N, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-41
52. Вотякова О.М. Множественная миелома. В кн.: Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина; 2015: 487-504.
53. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160(5):649-659
54. Laura R, Cibeira MT, Uniburu C, et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2006;76(5):405-408
55. Knop S, Straka C, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*. 2005;90(9):1287-1288
56. Damaj G, Malard F, Hulin C. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French Compassionate Use Program. *Haematologica*. 2011;96(suppl.1):

## Abstract 140

57. Ludwig H, Kasparu H, Griel R, et al. Treatment with Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone (BBD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Shows Significant Activity and Is Well Tolerated. *Blood*. 2012;120: Abstract 943
58. Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR. Consensus Statement: Radiotherapy and bone metastases (Second Consensus Workshop in Palliative Radiotherapy and Symptom Control. London, 2000). *J Clin Oncol*. 2001;13:88-90
59. Ludwig H, Durie B, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119:3003-3015
60. Morgan G, Child J, Gregory W, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcome from a randomized controlled trial. *Lancet Oncology*. 2011;12(8):743-75
61. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *The Oncologist*. 2012;17:592-606
62. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-66
63. Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K et al. The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed/refractory myeloma patients; a phase I/II study. *Br J Haematol*. 2010;150(3):326-333
64. Knop S, Gerecke C, Liebisch P et al. Lenalidomide, Adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood*. 2009;113(18):4137-4143
65. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817-25
66. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(24):5661-70
67. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52
68. Rajkumar SV, Palumbo A, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group Updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2014;15:538-48
69. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869
70. Lonial S, Weiss BM, Usmani S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1551–1560
71. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016;34 (15 suppl): Abstract LBA4

72. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. An open-label, randomised phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): POLLUX. *Haematologica*. 2016;101(s1): Abstract LB2238
73. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373 (7):621-631
74. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos M, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma – related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347-2357
75. Terpos E, Kiebert M, Engelhardt M, et al. European Multiple Myeloma Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-1266.

## Солитарная плазмоцитома

Солитарная плазмоцитома характеризуется наличием одного очага поражения кости или мягких тканей, вызванного инфильтрацией клональными плазматическими клетками без признаков множественной миеломы (ММ). В зависимости от локализации выделяют две группы плазмоцитом: костные и экстрамедуллярные.

Солитарные плазмоцитомы являются редкими опухолями. Среди всех моноклональных гаммапатий доля плазмоцитом составляет 1%. Среди плазмноклеточных заболеваний плазмоцитомы составляют менее 5%. Экстрамедуллярные плазмоцитомы (ЭМП) встречаются на 40% реже, чем солитарные костные плазмоцитомы (СКП). Солитарные плазмоцитомы чаще встречаются среди мужчин, медиана возраста на момент установления диагноза составляет 55-60 лет.

**Солитарная костная плазмоцитома.** При СКП чаще вовлекается в процесс осевой скелет, чем конечности. Наиболее часто поражается позвоночник (42-61%). Несколько реже встречаются плазмоцитомы таза (15%), ребер (12%), длинных трубчатых костей нижних (12%) и верхних конечностей (10%). Поражение дистальных отделов конечностей ниже коленного или локтевого сустава встречается редко.

Частота выявления моноклонального белка при СКП составляет от 19 до 72%. Аномальное соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) определяется у

50% больных. Уровень невовлеченных в патологический процесс иммуноглобулинов обычно нормальный.

**Экстрamedулярная солитарная плазмоцитома.** ЭМП локализуется в мягких тканях. Наиболее часто поражаются верхние дыхательные пути (свыше 80% случаев), среди которых – полость носа и придаточные пазухи (44%), носоглотка и ротоглотка (по 18%), а также глотка (11%) и др. Вторым по частоте поражения отмечен желудочно-кишечный тракт (35% среди ЭМП вне верхних дыхательных путей). Среди других локализаций - кожа, почки, мочевого пузыря, легкие, поджелудочная железа, молочная железа и др.

Моноклональный белок при ЭМП выявляется реже, чем при костных плазмоцитомах и наблюдается у 25-29% больных. При исследовании СЛЦ аномальное их соотношение выявляется у 40% больных.

### **Диагностика**

В 2014 г. Международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG) были пересмотрены критерии диагностики ММ. Внесены изменения в диагностические критерии не только ММ, но и плазмоцитомы. Выделены два варианта солитарных плазмоцитом: солитарная плазмоцитома (без присутствия клональных плазматических клеток в костном мозге) и солитарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга (менее 10% клональных плазматических клеток в костном мозге).

#### **Критерии диагноза солитарной плазмоцитомы**

При установлении диагноза должны присутствовать следующие признаки:

1. Одиночный очаг поражения кости или мягких тканей, с выявленными при биопсии клональными плазматическими клетками.
2. Нормальный костный мозг с отсутствием клональных плазматических клеток.
3. Отсутствие поражения костей рентгенологически и по МРТ (или КТ) позвоночника и таза (кроме первичного очага поражения).
4. Отсутствие признаков поражения органов: гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии или остеолитических очагов (CRAB - симптомов), которые могут быть связаны с лимфоплазмноклеточным пролиферативным заболеванием.

#### **Критерии диагноза солитарной плазмоцитомы с минимальным вовлечением костного мозга:**

При установлении диагноза должны присутствовать следующие признаки:

1. Одиночный очаг поражения кости или мягких тканей, с выявленными при биопсии клональными плазматическими клетками.
2. Клональные плазматические клетки в костном мозге менее 10%.



3. Отсутствие поражения костей рентгенологически и по МРТ (или КТ) позвоночника и таза (кроме первичного очага поражения).
4. Отсутствие признаков поражения органов: гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии или остеолитических очагов (CRAB - симптомов), которые могут быть связаны с лимфоплазмноклеточным пролиферативным заболеванием.

Диагноз плазмцитомы обязательно должен быть подтвержден морфологически на основании исследования адекватного количества ткани. Исследуемая ткань может быть получена при тонкоигольной аспирации опухоли, биопсии или в процессе хирургического вмешательства. Для доказательства моноклональности и/или аберрантных плазматических клеток при костных плазмцитоме необходимо исследование следующих маркеров: CD19, CD56, CD27, CD117 и циклина D1. Также необходимо выявление рестрикции каппа и лямбда легких цепей Ig.

У больных с предполагаемым диагнозом ЭМП дифференциальный диагноз проводят с реактивным плазмцитозом, гранулематозным воспалением, лимфомами, прежде всего мукозоассоциированной (MALT) лимфомой с плазмцитарной дифференцировкой, иммунобластной лимфомой, лимфоплазмцитарной лимфомой, а также недифференцированной карциномой. Для доказательства моноклональности и/или аберрантных плазматических клеток при экстрамедуллярных плазмцитоме необходимо исследование следующих маркеров: CD19, CD56, CD27, CD117 и циклина D1. Клональность плазматических клеток подтверждается рестрикцией каппа и лямбда легких цепей Ig. С целью дифференциальной диагностики с реактивным плазмцитозом и лимфомами при ЭМП наиболее часто используют такие маркеры как CD138, MUM1/IRF4, CD20 and PAX5.

При выявлении плазмноклеточной инфильтрации в биоптате необходимо исключить MM.

### Обследование

- Клиническое обследование
  - Сбор анамнеза
  - Физикальный осмотр, в т.ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
  - Определение статуса по ECOG
- Лабораторные методы исследования
  - Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.
  - Биохимический анализ крови, включая креатинин, общий белок, альбумин, кальций, ЛДГ
  - Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
  - Определение уровня Ig сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.
  - Исследование уровня СЛЦ в сыворотке крови

- Определение  $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке.
- Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата с иммуногистохимическим исследованием и/или иммунофенотипированием.
- Методы лучевой диагностики
  - Рентгенография костей, включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости.
  - Компьютерная томография костей (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) всех отделов позвоночника и таза.

### Оценка факторов прогноза

Риск прогрессирования в ММ выше при СКП, чем при экстрамедуллярных и составляет приблизительно 50% в течение 5 лет, при ЭМП - приблизительно 25%.

Прогноз при плазмоцитомах отличается в зависимости от присутствия клональных плазматических клеток в костном мозге. Риск развития ММ при плазмоцитоме без вовлечения костного мозга составляет приблизительно 10% в течение 3 лет. При плазмоцитоме с минимальным вовлечением костного мозга прогрессирование в ММ происходит в течение 3 лет приблизительно у 60% больных с костной плазмоцитомой и у 20% больных с экстрамедуллярной плазмоцитомой.

После успешной лучевой терапии солитарной плазмоцитомы уровень моноклонального белка сыворотки крови и мочи обычно снижается, однако полное его исчезновение отмечается не часто.

К факторам риска прогрессирования СКП в ММ относятся: 1) наличие М-протеина сыворотки более 1-2 лет после установления диагноза, 2) персистирование моноклонального белка в моче, 3) уровень М-протеина сыворотки 5 г/л и более, 4) аномальное соотношение СЛЦ. Кроме того показано, что аномальное соотношение СЛЦ ( $<0,25$  или  $>4,0$ ) влияет не только на риск развития ММ, но и на общую выживаемость. Важным неблагоприятным фактором также является возраст старше 60 лет. У больных в возрасте старше 60 лет риск трансформации в ММ значительно выше, чем у больных более молодого возраста.

Четких факторов риска развития ММ при ЭМП нет. Следует отметить, что отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче на этапе установления диагноза солитарной плазмоцитомы не исключает риска прогрессирования в ММ.

### Формулирование диагноза

В диагнозе следует указывать вариант солитарной плазмоцитомы (костная или экстрамедуллярная), локализацию, тип секретируемого моноклонального белка.

Пример формулирования диагноза: солитарная экстрамедуллярная плазмоцитома желудка с секрецией моноклонального белка G к-типа.

## Лечение

### Лечение солитарной костной плазмоцитомы

Основным методом лечения СКП является локальная лучевая терапия. При опухоли размером менее 5 см рекомендуемая суммарная доза лучевой терапии составляет 40 Гр (20 фракций). При плазмоцитоме размером более 5 см рекомендуется суммарная доза лучевой терапии 50 Гр (25 фракций). Поле облучения должно включать опухоль и участок прилежащих тканей не менее 2 см. При поражении позвоночника зона облучения должна включать кроме плазмоцитомы один непораженный позвонок с обеих сторон.

В настоящее время проведение химиотерапии после лучевой терапии при СКП не рекомендуется.

Хирургическое лечение используют у отдельных больных с СКП при функциональной нестабильности пораженной области. Чаще всего выполняется хирургическая фиксация при поражении длинных костей. При массивном поражении позвонков используются различные варианты реконструктивных хирургических вмешательств.

### Лечение солитарной экстрамедуллярной плазмоцитомы

ЭМП является высоко радиочувствительной опухолью. Основным методом лечения ЭМП является лучевая терапия. При плазмоцитоме размером менее 5 см рекомендуется локальная лучевая терапия в дозе 40 Гр (20 фракций). При опухоли размером более 5 см используется лучевая терапия в дозе 50 Гр (25 фракций). В зону облучения должна входить опухоль и участок прилежащих тканей не менее 2 см. При ЭМП обязательным является облучение шейных лимфоузлов, вовлеченных в опухолевый процесс. Если поражение локализуется в области кольца Вальдейера, обязательно выполняется лучевая терапия на область дренирующих шейных лимфатических узлов.

Хирургическое лечение ЭМП используется как в качестве самостоятельного вида терапии, так и в сочетании с локальной лучевой терапией. Выбор тактики терапии зависит от локализации опухоли.

При лечении ЭМП головы и шеи, верхних дыхательных путей предпочтение отдается локальной лучевой терапии. Радикальное хирургическое удаление опухоли часто невозможно из-за опасности повреждения жизненно важных органов. Более того, одноцентровое исследование, проведенное в Канаде, показало, что риск локальных рецидивов не отличался при лучевой терапии и хирургическом лечении (12,8% против 12,5%), в то время как локальные рецидивы и прогрессирование в ММ происходили значительно чаще при использовании хирургического лечения (5,1% против 25% и 18% против 50%, соответственно).

При лечении ЭМП, локализованных вне верхних дыхательных путей, чаще применяется хирургическое лечение в виде самостоятельного метода или в комбинации с лучевой терапией. Только лучевая терапия используется реже.

Хирургическое лечение применяется при солитарных плазмоцитомах кишки, желудка. В литературе имеются описания успешного применения частичной резекции желудка, эндоскопической резекции слизистой при плазмоцитоме с нодулярным характером роста опухоли, эндоскопической субмукозной диссекции.

На сегодняшний день отсутствуют данные о целесообразности проведения химиотерапии после лучевой терапии у больных с ЭМП. Исследований по использованию новых лекарственных препаратов при солитарных плазмоцитомах не было, их проведение затруднено из-за малочисленности данной популяции больных, но есть описания клинических случаев, показавших эффективность новых лекарственных препаратов (талидомида, леналидомида, бортезомиба) при ЭМП.

#### Лечение локальных рецидивов и прогрессирования в ММ

Лечение локальных рецидивов и прогрессирования в ММ отличается. Для лечения локальных рецидивов используют хирургическое лечение или лучевую терапию в зависимости от локализации, предшествующей лучевой нагрузки и состояния тканей, принимая во внимание нарастание потенциальной токсичности предполагаемого лечения. В отдельных случаях при ранних рецидивах, массивном распространении опухоли может быть полезна системная терапия. Для лечения ММ применяют системную противоопухолевую терапию в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями.

#### Динамическое наблюдение

Учитывая риск развития рецидивов или ММ после лечения солитарных плазмоцитом, больные должны наблюдаться гематологом пожизненно. Иммунохимическое исследование крови и мочи, клинический и биохимический анализы крови выполняют каждые 3 месяца. Исследование аспирата и биоптата костного мозга, КТ или МРТ костей выполняется по клиническим показаниям. Рентгенография костей выполняется ежегодно или по клиническим показаниям.

#### Библиография

1. Rajkumar SV, Palumbo A, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group Updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014;15:538-48
2. Dingli D, Kapoor P. Solitary Plasmacytoma. In *Multiple Myeloma. Diagnosis and treatment*. Editors: Gertz MA, Rajkumar S.V. 2014, P. 195-210.
3. Linden MA, McKenna RW. Plasma Cell Neoplasm. A morphologic, Cytogenetic and Immunophenotypic Approach. Springer International Publishing Switzerland, 2016

4. Ramasamy K., Lonial S. Fast Facts: Multiple Myeloma and Plasma Cell Dyscrasias. (Health Press, 2015)
5. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update. Prepared by a working group of UKMF Guidelines Working Group M. Hughes, R. Soutar, H. Lucraft, R. Owen, J. Bird. <http://www.bloodmed.com/contentimage/guidelines/3454.pdf>.
6. Bachar G, Goldstein D, Brown D, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck— longterm outcome analysis of 68 cases. Head Neck. 2008;30(8):1012–9.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Multiple Myeloma Version 3.2016 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)

## Макроглобулинемия Вальденстрема

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни. Заболеваемость МВ составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Медиана возраста больных – 63 года.

### Диагностика

#### **Критерии установления диагноза.**

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 лимфоаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-протеина.

## Обследование

Больным МВ обязательно проведение следующего обследования:

### 1. 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.

### 2. Лабораторные методы исследования

Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Общий анализ мочи.

Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумины, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций).

Определение  $\beta 2$ -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.

### 3. Методы лучевой диагностики

4. Рентгенография легких.
  5. Рентгенография костей таза.
  6. Компьютерная томография брюшной полости, забрюшинного пространства.
- УЗИ всех групп периферических лимфатических, внутрибрюшинных, забрюшинных ЛУ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Морфологическое исследование аспирата костного мозга с иммунофенотипированием.
  - Исследование лимфоплазмочитарных клеток костного мозга на наличие мутации MYD88 (L265P)
  - Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга.

Дополнительно при подозрении на криоглобулинемию необходимо выполнение исследования криоглобулинов сыворотки крови. При подозрении на наличие синдрома гипервязкости необходимо исследование вязкости крови и осмотр глазного дна. Также осмотр глазного дна нужно выполнять при уровне моноклонального IgM  $\geq 30$  г/л.

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

## **Факторы прогноза.**

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся: возраст старше 65 лет, уровень Нв  $\leq 11,5$  г/дл, уровень тромбоцитов  $\leq 100 \times 10^9$ /л,  $\beta$ -2 микроглобулин сыворотки крови  $> 3$  мг/л, концентрация моноклонального IgM  $> 70$  г/л. Эти признаки болезни и возраст больных включены в международную прогностическую систему (International prognostic scoring system for Waldenstrom's makroglobulinemia). Использование этой системы позволяет прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактика лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет от 87 до 36%.

## **Лечение**

### **Показания к началу лечения**

Стратегия лечения определяется на этапе установления диагноза. Выбор программы лечения зависит от возраста больных, особенностей течения МВ, а именно - наличия цитопений, необходимости более быстрой редукции опухоли, сопутствующих заболеваний.

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

1. Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.
2. Синдром гипервязкости.
3. Симптоматическая лимфаденопатия или массивное увеличение л/у ( $\geq 5$  см в диаметре).
4. Симптоматическая гепатомегалия и/или спленомегалия.
5. Симптоматическая органоmegалия.
6. Периферическая нейропатия, связанная с МВ.
7. Симптоматическая криоглобулинемия.
8. Анемия с уровнем Нв  $\leq 10$  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.

### **Лечение больных с впервые диагностированной МВ**

Согласно рекомендациям IV-го Международного рабочего совещания по МВ для лечения больных с впервые диагностированной болезнью в большинстве случаев показаны программы, включающие ритуксимаб [II, В]. У пациентов с синдромом гипервязкости, большими

размерами л/у или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли, целесообразны программы с включением циклофосфида (R-CHOP, RDC). При синдроме гипервязкости в качестве программы выбора предлагают бортезомиб-содержащий режим BDR [III, C]. Для больных с цитопениями (особенно с тромбоцитопенией) рекомендуют лечение по программе RDC. Сочетание ритуксимаба с аналогами нуклеозидов с циклофосфамидом или без него используют у пациентов с генерализованной болезнью. Для отдельных больных с низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией используют ритуксимаб в монорежиме или хлорамбуцил.

У пациентов MB при наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение следует начинать с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка [III-IV, C]. Обычно выполняют 2-3 процедуры плазмафереза для снижения уровня IgM на 30-60%. После сеансов плазмафереза в ближайшее время начинают специфическое лечение, так как в течение 4-5 недель уровень парапротеина может возвратиться к исходному уровню.

Так как опухолевые клетки MB экспрессируют CD20, наиболее широко используемым препаратом для лечения MB является ритуксимаб, как в монотерапии, так и в комбинациях. Общая эффективность лечения больных с впервые диагностированной MB составляет от 20 до 50%, медиана продолжительности ответа на лечение от 8 до 27 мес. Противоопухолевый эффект при лечении ритуксимабом наступает в среднем спустя 3 мес. после начала терапии. После начала терапии ритуксимабом у 40-50% пациентов отмечается внезапное транзиторное повышение уровня моноклонального IgM, которое может сопровождаться синдромом гипервязкости, нарастанием полинейропатии, связанной с секрецией IgM, криоглобулинемии. Для снижения уровня моноклонального IgM используют плазмаферез. Сеансы плазмафереза для профилактики развития синдрома гипервязкости необходимо проводить у пациентов с уровнем моноклонального IgM  $\geq 50$  г/л перед ведением ритуксимаба.

В исследовании II фазы была оценена эффективность бортезомиба в монорежиме у больных как с впервые диагностированной MB, 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 MB (схема BDR). Противоопухолевый эффект был получен 96% случаев, при этом 22 % больных достигли ПР. При медиане наблюдения 2 года, у 80% больных остаются в ремиссии. Среди нежелательных явлений наиболее частым была полинейропатия, у 30% - 3 степени. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено только у 2 больных (9%). Таким образом, применение схемы BDR может снизить риск повышения уровня моноклонального IgM в процессе лечения.



Сочетание ритуксимаба с бортезомибом (схема BR) у больных с впервые диагностированной МВ также высоко эффективно. Противоопухолевый эффект, как было показано в исследовании II фазы, составил 88%, у 65% пациентов получены ПР или ЧР. При медиане наблюдения 14 мес. медианы ВБП и ВДП не достигнуты. Полинейропатии 3-4 степени не отмечено, вероятно, из-за назначения бортезомиба 1 раз в неделю. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено у 31% больных после 1 и 4 курсов лечения (после ритуксимаба).

Таким образом, для лечения больных с впервые диагностированной МВ могут быть рекомендованы программы с включением бортезомиба: BDR, BR, а у пациентов с непереносимостью ритуксимаба – сочетание бортезомиба с дексаметазоном. При лечении бортезомибом необходимо профилактическое назначение валацикловира или ацикловира в связи с увеличением риска развития опоясывающего герпеса, а также своевременное снижение дозы бортезомиба при развитии полинейропатии. Кроме того, подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

Терапия первичных больных МВ также может быть начата с программ, сочетающих циклофосфамид, ритуксимаб и кортикостероиды (RDC, R-CHOP, R-CP). Противоопухолевый эффект у больных, получающих режим RDC, достигается у 83% больных, у 7% пациентов может быть получена ПР. Двухлетняя ВБП составляет 67%. Переносимость лечения удовлетворительная: у 9% больных развивается нейтропения 3-4 степени, приблизительно в 20% случаях диагностируются нежелательные явления, связанные с ритуксимабом.

Включение винкристина в программы, содержащие циклофосфамид, сопровождается увеличением риска полинейропатии при МВ. В ретроспективном исследовании проведена оценка эффективности лечения активной МВ по трех схемам: R-CHOP, R-CVP и R-CP. Существенной разницы между группами по общей эффективности не выявлено: противоопухолевый эффект был получен у 96% больных при лечении по схеме R-CHOP, по схеме R-CVP – у 88% пациентов и по схеме R-CP – у 95% больных. Нежелательные явления, связанные с лечением, включая винкристиновую нейропатию, фебрильную нейтропению, а также необходимость госпитализации были значительно выше при лечении по схемам R-CHOP, R-CVP, чем при использовании программы R-CP.

Аналоги нуклеозидов (кладрибин и флударабин) в монорежиме или в сочетании с ритуксимабом и/или циклофосфамидом также эффективны у пациентов с впервые диагностированной МВ. Общая эффективность кладрибина и флударабина составляет от 40 до 100%. Использование этих препаратов при МВ улучшает и выживаемость. Однако длительная терапия аналогами нуклеозидов обычно сопровождается миелосупрессией, иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений. Кроме того, имеются сообщения, указывающие на увеличение риска трансформации МВ в агрессивные лимфомы, и увеличение развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодисплазии. Поэтому использование аналогов нуклеозидов следует ограничить.

Алкилирующие препараты в качестве терапии 1 линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяется в основном у пожилых больных. В исследовании по сравнению длительного приема хлорамбуцила по 0,1 мг/кг и курсового лечения по 0,3 мг/кг в течение 7 дней каждые 6 недель существенной разницы в эффективности лечения не выявлено. При длительном лечении хлорамбуцилом общая эффективность лечения составила 79%, при курсовом — 68%, медиана ОВ – 5,4 года. Лечение хлорамбуцилом проводят не менее 6 месяцев, так как противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует остановить.

В последние годы для лечения больных с впервые диагностированной МВ стали использовать противоопухолевый препарат бендамустин, сочетающий свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога. В рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности лечения больных с впервые диагностированными индолентными НХЛ по схемам R-B (ритуксимаб, бендамустин) и R-CHOP. Среди них был 41 пациент с МВ или лимфоплазмочитарной лимфомой. Общая эффективность лечения по схеме RB и длительность сохранения противоопухолевого ответа были подобны результатам использования схемы R-CHOP. При лечении по схеме R-B отмечена низкая частота нейтропении 3 и 4 степени, инфекционных осложнений и алопеции. При медиане наблюдения 45 мес. ВБП была достоверно выше у больных, получавших R-B (69,5 мес. Против 31,2 мес.). Эти данные позволяют думать, что режим R-B может быть предпочтительнее R-CHOP в первой линии лечения МВ.

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

### **Поддерживающая терапия**

Вопрос о поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ обсуждается. В отдельных центрах назначают ритуксимаб пациентам МВ после успешного лечения по программам с включением этого препарата по 375 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 месяца в течение 2 лет. В одном исследовании было показано, что назначение ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии улучшает общую эффективность лечения, ВБП и ОВ. Однако при длительном лечении ритуксимабом отмечено увеличение инфекционных осложнений, по сравнению с группой больных, не получавших поддерживающей терапии. Проспективное исследование, проводимое в настоящее время, возможно, позволит ответить на вопрос о целесообразности поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ.

### **Лечение рецидивов МВ**

Выбор программы лечения рецидивов МВ зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов лечения. Для лечения ранних рецидивов МВ (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативную программу 1-й линии. Эти программы должны включать лекарственные препараты других групп, могут быть использованы как монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.

Для лечения рецидивов высоко эффективными являются программы FR, FCR [II, A]. Результаты исследования лечения по схеме FR, используемой как у больных с впервые диагностированной МВ, так и ранее получавших терапию, показали общую эффективность лечения у 95% больных. В 86% случаев получены ПР и ЧР. При длительности наблюдения 40,1 мес. медиана ВДП составила 51,2 мес., медиана ОВ не достигнута. Программа FR включала 6 курсов введения флударабина в стандартной дозе каждые 4 недели, начиная с 5 недели. Ритуксимаб назначали также стандартной дозе с 1 недели. Четыре введения ритуксимаба выполняли 1 раз в неделю, а затем вводили препарат на 17, 18 и на 30, 31 неделях (всего 8 введений). Учитывая частоту развития и длительность цитопений, авторы исследования предлагают использовать 4-дневное введение флударабина и ограничить число курсов до 4.

Использование программ с включением бортезомиба при рецидивах МВ позволяет получить противоопухолевый эффект у 60% больных, при сочетании с дексаметазоном или ритуксимабом в 60-70% случаев. При назначении бортезомиба следует отдать предпочтение схемам с назначением бортезомиба 1 раз в неделю, а также использовать подкожный путь введения препарата вместо внутривенного с целью снижения частоты развития тяжелой полинейропатии.

Программы на основе бендамустина эффективны при рецидивах и рефрактерной МВ как в монорежиме, так и в сочетании с ритуксимабом. Как было показано в исследовании II фазы, противоопухолевый эффект получен у 83,3% больных, медиана ВБП составила 13,2 мес.

В 2015 г. опубликованы результаты исследования II фазы по оценке эффективности ибрутиниба (ингибитор тирозинкиназы Брутона) у больных, получивших не менее одного варианта лечения. Ибрутиниб назначали по 420 мг в день до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности. Общая эффективность лечения составила 90,5%, большой ответ получен у 73% больных. Показатели 2-х летней ВБП и ОВ составили 69,1 и 95,2% соответственно.

В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности высокодозной химиотерапии (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.

### **Лечение периферической нейропатии**

Периферическая полинейропатия при МВ встречается с частотой от 10 до 20%. При сложности механизмов развития полинейропатии в качестве основного обсуждается иммунная активность моноклонального IgM, направленная против миелинассоциированного гликопротеина (MAG) и других антигенов нервной ткани. Поэтому периферическая полинейропатия при МВ рассматривается в большинстве случаев как IgM-ассоциированная.

Для лечения IgM-ассоциированной периферической полинейропатии используют плазмаферез, программы на основе ритуксимаба. У пациентов с медленно прогрессирующей умеренно выраженной полинейропатией используют ритуксимаб в монорежиме. При тяжелой периферической полинейропатии применяют комбинации R-CP и DRC для более выраженного снижения парапротеина.

### **Определение эффективности лечения**

Оценка эффективности лечения МВ проводится согласно международным критериям, предложенным на 6 международном рабочем совещании по МВ, по изменению уровня моноклонального IgM в сыворотке крови и моче, динамике размеров лимфоузлов и пораженных органов. При ПР необходимо выполнение стеральной пункции и трепанобиопсии подвздошной кости.

**ПР:** нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации; отсутствие инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, отсутствие лимфоаденопатии и органомегалии (если определялись исходно) по данным КТ, отсутствие симптомов МВ. Для подтверждения ПР необходимо повторное исследование М-градиента методом иммунофиксации.

**ОХЧР:** снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 90% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

**ЧР:** снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 50% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

**Минимальный ответ:** снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более, но менее 50%. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

**Ст:** снижение менее 25% или увеличение менее 25% уровня моноклонального IgM

сыворотки крови менее 25% без признаков нарастания лимфоаденопатии/органомегалии, цитопений или клинически значимых симптомов, связанных с МВ.

**ПЗ:** увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более при повторном исследовании или прогрессирование клинически значимых симптомов болезни (необъяснимая лихорадка 38,4 С, ночная потливость, потеря веса тела на 10% и более или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с МВ.

### **Динамическое наблюдение**

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 3 месяца, при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. Исследование уровня иммуноглобулинов следует выполнять каждые 3 месяца. При использовании ритуксимаба во время первых курсов лечения необходимо выполнение электрофореза белков сыворотки крови 1 раз в неделю. Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию подвздошной кости, рекомендуется только для подтверждения ПР. УЗИ всех групп периферических ЛУ, ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства, печени, селезенки следует выполнять каждые 3 месяца. Рентгенографию грудной клетки проводят 1 раз в год. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям. КТ брюшной полости при исходном увеличении ЛУ или поражении органов - для оценки эффективности лечения и по клиническим показаниям.

### **Библиография**

1. World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. IARS Press: Lyon 2008.
2. Treatment of multiple myeloma and related disorders. Ed. Rajkumar SV and Kyle RA. 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;30:110-115
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 2.2016 NCCN.org.
6. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:116-120
7. Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from Sixth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma Leukemia. 2011;11:69-73
8. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(2):121-136

9. Varghese AM, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymph Myeloma Leukemia*. 2009;9: 53-55
10. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18): 4163-4170
11. Kyle RA, Greip PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's Macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol*. 2000;108:737-742
12. Treon SP. How I treat Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114:2375-2385
13. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, et al. Guidelines on the management of Waldenstrom Macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2006;132:683-697
14. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C, et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma*. 2005;5:270- 272
15. Treon SP, Ioakimi L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom Macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27:3830-3835
16. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's Macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1570-1575
17. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85:670-674
18. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007;25:3344-3349
19. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:62-66
20. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*. 2009;23:153-161
21. Leleu XP, Manning R, Soumerai JD, et al. Increase incidence of disease transformation and development of MDS/AML in Waldenstrom's Macroglobulinemia patients treated with nucleoside analogues. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007;25: 445s.
22. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009;25:120-126
23. Leblond V. Role of purine analogs in front-line treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematol*. 2007;92 (s2):85
24. Thomas SK, Delasalle KB, Gavino M, et al. 2-CDA- cyclophosphamide +/- rituximab for symptomatic Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematol*. 2007(Supplement);92:PO-1227
25. Myeloma: Biology and management. Second Edition. Ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson CA. SAUDERS 2004

26. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol*. 2011;154:357-362
27. Treon SP, Branaham AR, Iokimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabin and rituximab in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:3673-2378
28. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the firstline treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: result of a randomized phase III study of the StudyGroup Indolent Lymphomas (Stil). *Blood*. 2008;112:Abstract 2596.
29. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first line treatment of patients with Waldenstrom s Macroglobulinemia: first interim result of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (Stil). *Proceeding of the 5th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia; Stockholm, Sweden 2008; Abstract 139*.
30. Rummel MJ, Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-10.
31. Treon SP, Hanzis C, Tripsas S, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2011;11:133-5
32. Treon SP, Tripsas S, Meid K, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1430-40

## Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) - сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения и мочекислую канальцевую нефропатию, приводящую к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперурикемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза. К факторам риска развития СЛО относятся: большая опухолевая масса, ЛДГ >1500 Е/л и опухолевое поражение костного мозга. СЛО наиболее часто возникает при острых лейкозах с гиперлейкоцитозом и при лимфоме Беркитта, реже – при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, лимфоме из клеток мантийной зоны. СЛО может развиваться как на фоне начала использования химиотерапии, так и спонтанно, что объясняется не только высокой чувствительностью к химиотерапии и пролиферативной активностью опухолевых клеток, но и их повышенной способностью к апоптозу, например, при лимфоме Беркитта.

Гиперкалиемия является наиболее тяжелым и опасным проявлением СЛО и развивается, как правило, на 1-3 сутки химиотерапии. Известно, что 98% от общего количества калия в организме располагается внутриклеточно, поскольку под действием Na,K-АТФазы в

плазматической мембране происходит активный перенос калия внутрь клетки. При распаде опухолевых клеток весь внутриклеточный калий перемещается в межклеточное пространство и затем в кровяное русло. Возникает гиперкалиемия, клинически проявляющаяся резкой мышечной слабостью, анорексией, диареей, тошнотой, рвотой, парестезиями. Критическая гиперкалиемия ( $>6-7$  ммоль/л) приводит к нарушению проводимости и ритма сердца с возможной остановкой сердечной деятельности. При умеренной гиперкалиемии на электрокардиограмме выявляются высокий зубец Т с заостренной вершиной и узким основанием, наиболее выраженный в грудных отведениях V2-V4. При нарастании гиперкалиемии амплитуда зубца Р снижается, интервал P-R удлиняется, а затем зубец Р исчезает совсем. Комплекс QRS расширяется и деформируется, как при блокаде ножек пучка Гиса. Появляется желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и, наконец, в конечной стадии – желудочковая асистолия. При специфическом поражении почек, хронических заболеваниях почек, ОПН, ацидозе гиперкалиемия, как проявление СЛО, развивается быстрее и корригируется труднее.

Гиперурикемия развивается при высокочувствительных к лекарственной терапии опухолях в первые сутки химиотерапии при быстром уменьшении размеров опухолевых очагов с массивным распадом опухолевых клеток. Опухолевая активность и ускоренный внутриклеточный обмен обуславливают повышенное интрацеллюлярное содержание метаболитов нуклеиновых кислот – пуриновых оснований (ксантина и гипоксантина), которые под действием ксантинооксидазы превращаются в мочевую кислоту. При разрушении клеток ее содержание в крови резко возрастает и может достигать 18 г/сут (в норме 2 г/сут). Мочевая кислота выпадает в осадок в гломерулярном аппарате почек (канальцы первого порядка, где кислая pH мочи), развивается мочекислая нефропатия и ОПН. Основными патогенетическими механизмами в формировании ОПН являются мочекислая нефропатия и гиповолемия (кислая среда, повышенное содержание мочевой кислоты на фоне дефицита жидкости приводит к ее отложению в виде кристаллов в мочевых путях с последующим развитием ОПН).

Гиперфосфатемия развивается на 1-2 сутки химиотерапии. В результате распада опухолевых масс внутриклеточный фосфор переходит во внеклеточное пространство и далее в кровяное русло. При превышении почечного порога экскреции фосфора развивается гиперфосфатемия, клинически проявляющаяся судорогами, аритмией. Опухолевые клетки содержат значительно большее количество внутриклеточного фосфора, чем нормальные лимфоциты. В связи с этим при разрушении опухоли выделившийся фосфор подвергается повторному использованию и участвует в синтезе новых опухолевых клеток. При увеличении содержания фосфора и кальция в кровяном русле происходит преципитация фосфата кальция с последующим развитием гипокальциемии. В клинике наблюдаются аритмии, судороги, реже ОПН в результате развития острого нефрокальциноза, связанного с отложением фосфата кальция в почечных канальцах.

Основными принципами терапии СЛО являются гидратация, коррекция метаболических нарушений и лечение ОПН. Гипергидратацию из расчета 1500-3000 мл/м<sup>2</sup> в сутки в/в проводят начиная за 1-2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3-5 дней после ее окончания.



Для оценки состояния водного баланса, предотвращения волемической перегрузки необходимо ежедневное взвешивание пациента, контроль центрального венозного давления 2 раза в день, диуреза и баланса жидкости каждые 6 часов. Почасовой диурез должен составлять 200-250 мл. При недостаточном мочевыделении показана стимуляция лазиксом в дозе от 1 до 10 мг/кг, при сопутствующей гипоальбуминемии проводят заместительную терапию альбумином. Если проводимые мероприятия недостаточно эффективны, возможно применение допамина в почечной дозе (3-5 мкг/кг/мин). Критерием адекватной волемической нагрузки является показатель плотности мочи менее 1010 г/л.

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли необходим контроль за уровнем калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов, фосфатов в сыворотке крови, определение Ph мочи 1-2 раза в день.

При угрожающей гиперкалиемии необходимо проведение гемодиализа, являющегося наиболее эффективным средством для снижения содержания калия в сыворотке крови. К консервативным мероприятиям коррекции гиперкалиемии относят введение препаратов кальция, концентрированной глюкозы с инсулином, натрия бикарбоната. Ионы кальция по влиянию на сердце являются антагонистами ионов калия. Глюконат или хлорид кальция 10% - 10-20 мл вводится внутривенно очень медленно. При отсутствии эффекта возможно повторное введение через 5-10 минут. Действие препаратов кальция начинается через несколько минут после внутривенного введения и продолжается в течение 20-30 минут. Концентрированная глюкоза стимулирует трансклеточный переход калия, его поглощение клетками печени и мышечными волокнами скелетной мускулатуры. Обычно вводится 500 мл 20% глюкозы с 20 ЕД инсулина в течение 1 часа. Натрия бикарбонат также потенцирует внутриклеточный переход ионов калия, однако его нельзя назначать одновременно с препаратами кальция в связи с возможностью связывания ионов кальция.

С целью предотвращения гиперурикемии при большой опухолевой массе, интенсивной химиотерапии всегда должна предшествовать предфаза, помогающая постепенно сократить опухолевую массу и предотвратить развитие СЛО. С целью предотвращения преобразования ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту назначают аллопуринол, являющийся структурным аналогом гипоксантина. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначается внутрь в дозе 600 мг в сутки за 1-3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение курсов химиотерапии до момента максимального сокращения размеров опухолевых очагов, после чего доза аллопуринола сокращается до 300 мг в сутки и используется до окончания химиотерапии. Для повышения растворимости мочевой кислоты необходима щелочная среда. С этой целью назначается 4% раствор натрия гидрокарбоната из расчета 15-25 мл/час либо круглосуточно в виде непрерывной инфузии, либо болюсными введениями 4-6 раз в сутки в течение всей предфазы и 1-го курса химиотерапии. Как правило, вышеуказанной дозы достаточно для адекватного ощелачивания мочи, Ph которой должен быть 7,0 и более. Контроль следует проводить не реже 1 раза в сутки с целью коррекция дозы вводимого гидрокарбоната натрия.

Тяжелый СЛО часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), требующего массивной заместительной терапии свежезамороженной плазмой (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов и нередко – проведения плазмафереза.

### **Библиография**

1. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-1854
2. Wilson FP, Berns JS. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. Adv Chronic Kidney Dis., 2014;21(1):18-26
3. Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, Barbaryan A. Tumor Lysis Syndrome in Solid Tumors: An up to Date Review of the Literature. Rare Tumors. 2014;6(2):5389
4. Sarno J. Prevention and Management of Tumor Lysis Syndrome in Adults With Malignancy. J Adv Pract Oncol. 2013;4(2):101-106
5. Pession A, Masetti R, Gaidano G. et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: consensus of an Italian expert panel. Adv Ther. 2011;28(8):684-97
6. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus.Br J Haematol. 2010;149(4):578-86
7. Aldoss IT, Weisenburger DD, Fu K, et al. Adult Burkitt lymphoma: advances in diagnosis and treatment. Oncology (Williston Park). 2008;22(13):1508-17

## **Лечение анемии у онкологических больных**

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения, обусловленное как наличием самой опухоли, так и с ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия — концентрация Hb ниже 80 г/л.

### **Причины развития анемии и её распространенность**

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

- недостаток железа и витаминов (чаще всего);
- наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией и другими противоопухолевыми препаратами костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз);
- сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.).

### **Анемия у больных с солидными опухолями**

Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40% больных с солидными новообразованиями. Слабая степень анемии встречается в 30%, средняя степень — в 9% и тяжелая анемия — в 1% случаев. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54% (слабая степень — 39%, средняя — 14% и тяжелая 1%). Анемия чаще встречается при раке легкого (71%) и опухолях женской репродуктивной системы (65%) и возрастает с числом полученных курсов лечения.

### **Анемия у больных с новообразованиями кроветворной системы**

Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (МДС; частота 60-80%), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфомах (до 71,6% на момент диагностики). Она также может быть следствием химиотерапии по поводу неопластического процесса, возникать после трансплантации аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

### **Обследование больных с анемией**

- При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо обратить внимание на возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, а также на характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины). Затем следует оценить мазок крови, определить число ретикулоцитов и при необходимости выполнить исследование костного мозга. Также важным является оценка показателей обмена железа – содержание сывороточного ферритина (СФ) с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом (НТЖ), содержание фолатов крови и витамина В<sub>12</sub>. Необходимо оценить возможность скрытого кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пробы на скрытую кровь в стуле, эндоскопическое исследование) и наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), которая может отражать поражение почек со снижением содержания эритропоэтина (ЭПО) крови [D].
- У больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует выполнить пробу Кумбса.
- Концентрация эндогенного эритропоэтина (ЭПО) может предсказать ответ на лечение у больных миелодисплазией [D] и должна определяться только в этой группе больных.
- При возможности необходимо провести коррекцию выявленных причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа [A].
- Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных [I] с развитием слабости. Анемия также является

отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей [1]. У некоторых больных анемия может изменять активность противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

### **Лечение анемии**

Традиционный метод коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с кровопотерей (обширные операции и травма) – заместительные трансфузии эритромассы – не являются безопасным и эффективным методом у онкологических больных. Переливания эритромассы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота – 1:1 000), трансфузионными поражениями легких (частота – 1:5 000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота – 1:10 000), передачей вирусов гепатита В (частота – 1:30 000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота – 1:1 000 000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются. Наряду с вышесказанным иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Повышение концентрации Hb после трансфузий является кратковременным и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этими фактами ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу Министерства Здравоохранения №363 от 25.11.2002, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина менее 70-80 г/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25% и менее. При хронических же анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина, и не поддающихся основной патогенетической терапии.

Альтернативным методом коррекции анемии является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Систематические анализы результатов контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение ЭПО у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при АЗН повышает концентрацию Hb в 60-70% случаев [1]. При этом применение ЭПО сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6-0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую химиотерапию, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и другой химиотерапии [1].

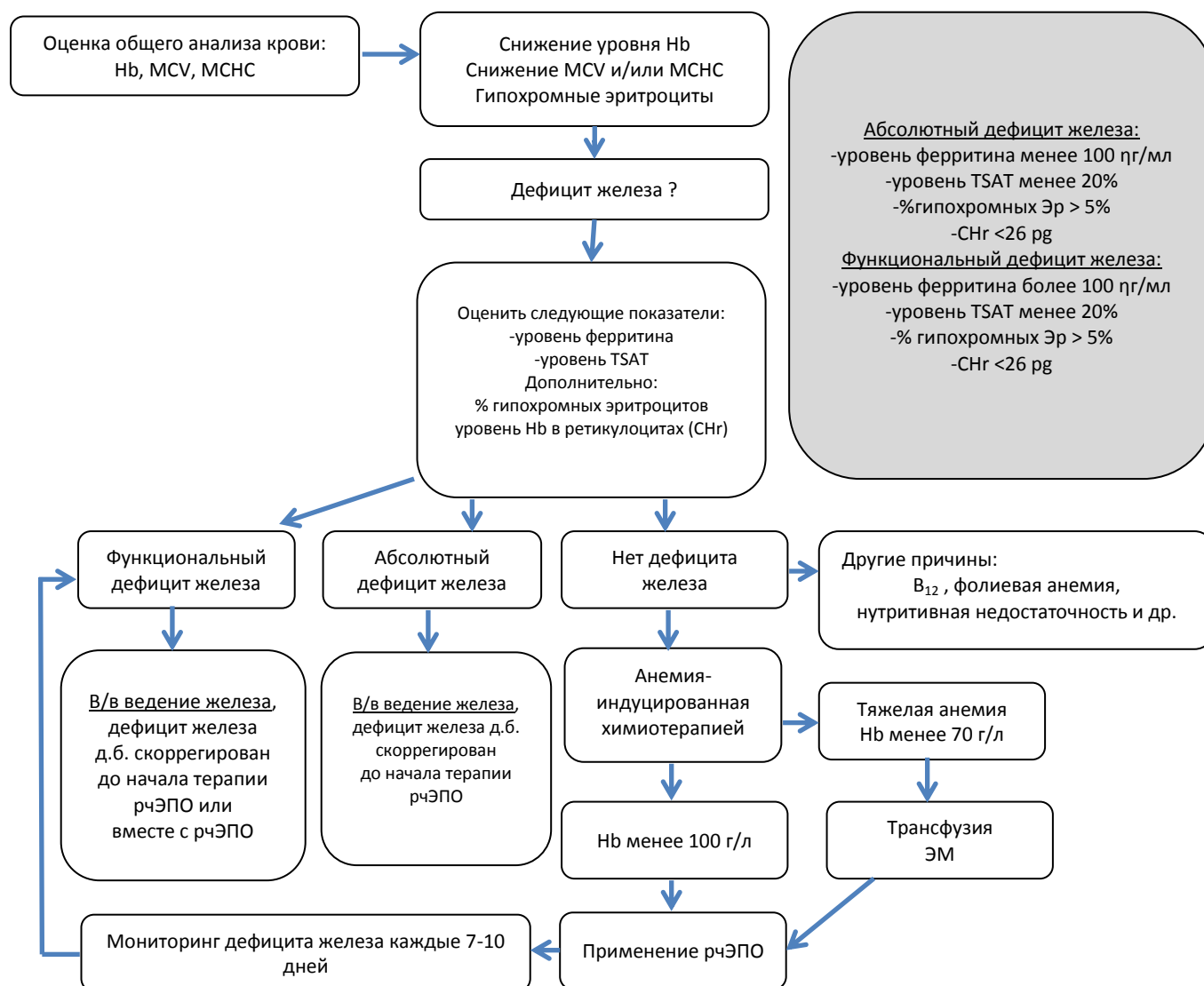
В ряде исследований продемонстрировано повышение качества жизни, оцененное разными способами, при применении ЭСП [II]. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны не достоверными.

В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (относительный риск 1,67; 95% ДИ 1,35-2,06). Безопасность применения ЭСП у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Существует 3 метаанализа, показывающих негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, и 2 метаанализа, не выявивших подобного влияния. Во всех этих метаанализах не было выявлено значимого негативного влияния применения ЭСП у больных, получающих химиотерапию. Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих химиотерапию, за исключением пациентов с МДС. Последние опубликованные исследования свидетельствуют о возможном позитивном влиянии назначения ЭСП на показатели выживаемости (при их применении в соответствии с принятыми стандартами у больных, получающих химиотерапию). Недавно проведенные метаанализы, включившие результаты последних исследований свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ЭСП на показатели общей и безрецидивной выживаемости при назначении по зарегистрированным показаниям.

Учитывая высокий риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность ЭСП в ее лечении, ЭСП могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения.

Рисунок 1

Алгоритм лечения анемии у онкологических больных



### Анемия при солидных новообразованиях и лимфомах

- Показанием к назначению ЭСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения концентрации Hb.
- Ориентировочной концентрацией гемоглобина, которая является безопасной, и в то же время обеспечивает удовлетворительное качество жизни больного, является 120 г/л, однако главной целью является снижение потребности в переливаниях эритроцитарной массы.
- Применение ЭСП может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Hb менее 100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина по причине ХТ [I, A].

- У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСП нецелесообразно, поскольку не исключен негативный эффект на показатели выживаемости при назначении ЭСП при концентрации Hb выше 120 г/л [I, A].
- Рекомендации по дозировке препаратов ЭСП представлены в табл. 1.
- Если концентрация Hb после 4 недель лечения повысилась как минимум на 10 г/л, доза ЭСП может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.
- Если концентрация Hb за этот период применения повысилась меньше чем на 10 г/л, необходимо исключить наличие функционального дефицита железа с назначением препаратов железа внутривенно. Увеличение дозы ЭСП нецелесообразно.
- В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации Hb) применение ЭСП должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии.
- Если повышение концентрации Hb <10 г/л после 8-9 недель лечения, ответ на ЭСП маловероятен и лечение следует прекратить.
- Если концентрация Hb увеличивается >20 г/л за 4 недели или превышает 120 г/л, доза должна быть редуцирована на 25-50%.
- Если концентрация Hb превышает 130 г/л, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 120 г/л и далее возобновить с редукцией дозы на 25%.
- Продолжение применения ЭСП свыше 6-8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 10-20 г/л или снижения потребности в гемотрансфузиях нецелесообразно [I, A].

#### **Анемия у больных МДС и пациентов, получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток**

- У больных МДС низкого/промежуточного-1 и низкого риска, оцененного на основании шкалы IPSS, ЭСП с или без Г-КСФ могут использоваться для коррекции анемии. В рандомизированных исследованиях применение ЭСП чаще приводило к нормализации концентрации Hb (36,8-42%) по сравнению с контролем (0-10,8%) [II]. У больных с более высокой исходной концентрацией ЭПО ( $\geq 500$  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/неделю для эритропоэтина и 150-300 мкг/неделю для дарбепоэтина, по крайней мере, в течение 8-10 недель [B]. При концентрации кольцевых сидеробластов более 15% к терапии ЭСП целесообразно добавить Г-КСФ. Предикторами ответа на ЭСП являются низкая потребность в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы (менее 2 ед. в месяц), концентрация эндогенного ЭПО менее 100-200 МЕ/мл и подтип МДС рефрактерная анемия.
- Сразу после аутологичной трансплантации ответ на ЭПО снижен, несмотря на то, что эндогенный ЭПО продуцируется почками в повышенном количестве. Позже чувствительность трансплантированных клеток к ЭПО восстанавливается и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается.
- После аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Однако воспалительные цитокины, реакция трансплантата против хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают не только снижение продукции эндогенного ЭПО,



но и снижают ответ на ЭПО. Применение ЭСП оказалось эффективным после аллогенной трансплантации, однако они должны использоваться в более высоких дозах (до 60 000 МЕ/неделю) [В].

Таблица 1

Дозы и модификация доз препаратов эритропоэтинов у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

|  | Эпо альфа*  | Эпо бета*                                      | Дарбепоедин альфа*                                 |
|--|---|--|--|
| Начальная доза   | 150 МЕ/кг х 3 р в нед.<br>40 000 МЕ х 1 р в нед.  | 30 000 МЕ х 1 р в нед.                         | 2,25 мкг/кг х 1 р в нед.<br>500 мкг х 1 р в 3 нед. |
| Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина** | 25-50% дозы   | 25-50% дозы                                    | 25-50% дозы  |
| Остановка в назначении                                     | Нв более 130 г/л<br>остановка до менее 120 г/л  | Нв более 130 г/л<br>остановка до менее 120 г/л | Нв более 130 г/л<br>остановка до менее 120 г/л     |
| Отмена препарата   | После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) |  |  |

\* Все эритропоэтины вводятся подкожно.

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

Таблица 2

Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения

| Препарат                           | Железа III гидроксид декстран | Железа III гидроксид сахарозный комплекс   | Железа карбоксимальтозат          |
|------------------------------------|-------------------------------|--|-----------------------------------|
| Наименование производителя, страна | Фармакосмос А/С, Дания        | 1. П.Л. Риверо и Сиа С.А., Аргентина<br>2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс»<br>3. Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария | Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария |

| Способ применения | Внутривенные капельные инфузии<br>Внутривенные инъекции   | Внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата  | Внутривенно струйно или капельно  |
|-------------------|---|--|---|
|                   | <p><b><u>Внутривенная инъекция</u></b></p> <p>100-200 мг железа в течение предпочтительно разведение в 10-20 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы</p> <p><b><u>Внутривенная капельная инфузия*</u></b><br/>( скорость введения не более 100 мл за 30 минут)</p> <p>1) 100-200 мг, разведение в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы</p> <p>2) Инфузия максимальной разовой дозы 20 мг/кг в разведение в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы в течение 4-6 часов.</p> <p>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони, но не должна превышать- 20мг/кг</p> | <p><b><u>Струйное введение</u></b></p> <p>20 мг железа в виде неразведенного препарата (1 мл) в минуту. Максимальный объем 200 мг (10 мл) за одну инъекцию.</p> <p><b><u>Капельное введение*</u></b><br/>Разведение в 0,9 % растворе натрия хлорида в соотношении 1:20<br/>Скорость капельного введения:<br/>- 100 мг – не менее чем за 15 мин<br/>- 200 мг – в течение 30 мин<br/>- 300 мг – в течение 1,5 часа<br/>- 400 мг – в течение 2,5 часа<br/>- 500 мг - в течение 3,5 часа</p> <p>Максимальная разовая доза– 7мг/кг, но не должна превышать 500 мг</p> <p>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони</p> <p>Недопустимо одномоментное введение полной терапевтической дозы препарата</p> | <p><b><u>Струйное введение</u></b></p> <p>Максимальная однократная доза– до 4 мл (200 мг железа) 3 раза в неделю.<br/>Минимальное время введения- 6 минут</p> <p><b><u>Капельное введение</u></b><br/>Разведение в 0,9 % растворе натрия хлорида согласно инструкции по применению. Максимальная однократная доза – 1000 мг железа (20 мг/кг железа) 1 раз в неделю. Минимальное время введения-15 минут</p> <p>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони.</p> |
| Тест доза         | Да  | Да   | Нет   |
|                   | 25 мг медленной в/в инъекцией в течение 1-2 минут (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы)  | В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение 1-2 минут. (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью)   |   |

\*препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов

### **Эритропозз-стимулирующие препараты**

#### **Сравнительная характеристика ЭСП**

Данных относительно различий эффективности и безопасности между различными ЭСП не существует [1].

Тем не менее, в Российской Федерации отсутствует законодательная необходимость проведения клинических исследований для биоаналогов, и к ним применяются такие же требования, как к дженерикам. В связи с высокой сложностью молекул биоаналогов и возможности существенных изменений эффективности и иммуногенности при применении биоаналогов по сравнению с оригинальными молекулами, совет экспертов предупреждает о необходимости осторожности при применении препаратов, не прошедших формализованные исследования.

### Безопасность и переносимость ЭСП

- ЭСП не должны использоваться у больных с известной гиперчувствительностью к ним или к их компонентам, а также у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией [B]. Их действие на больных с нарушенной функцией печени не известно, поэтому у больных с заболеваниями печени их следует применять с осторожностью [D].
- Относительный риск тромбоэмболических осложнений повышается на 67% при использовании ЭСП по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35-2,06) [I]. Использование ЭСП должно быть тщательно обдумано у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений, например с тромбозом в анамнезе, после хирургического пособия, при длительной иммобилизации или ограниченной активности, а также у больных с множественной миеломой, получавших талидомид или леналидомид в комбинации с доксорубицином и кортикостероидами [D]. Данные о профилактическом использовании антикоагулянтов или аспирина отсутствуют.
- У больных с хронической почечной недостаточностью описаны случаи истинной эритроцитарной аплазии при применении ЭСП, вызванной нейтрализующими анти-ЭПО антителами [V]. Случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано [II, B].

Другими осложнениями лечения ЭСП являются редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу; артралгии; периферические отеки; незначительная и преходящая боль в месте инъекции [I].

Дозы и модификация доз препаратов эритропоэтинов у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

|  | Эпо альфа*  | Эпо бета*                                      | Дарбепоедин альфа*                                 |
|--|---|--|--|
| Начальная доза   | 150 МЕ/кг x 3 р в нед.<br>40 000 МЕ x 1 р в нед.              | 30 000 МЕ x 1 р в нед.                         | 2,25 мкг/кг x 1 р в нед.<br>500 мкг x 1 р в 3 нед. |
| Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина** | 25-50% дозы   | 25-50% дозы                                    | 25-50% дозы  |
| Остановка в назначении                                     | Нв более 130 г/л<br>остановка до менее 120 г/л                | Нв более 130 г/л<br>остановка до менее 120 г/л | Нв более 130 г/л<br>остановка до менее 120 г/л     |
| Отмена препарата   | После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед. |  |  |

|  |   |
|--|---|
|  | лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) |
|--|---|

\* Все эритропоэтины вводятся подкожно.

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

### **Препараты железа**

#### **Рекомендации по контролю содержания железа и применению препаратов железа**

- Необходимы исходное и периодическое измерение НТЖ, СФ и С-реактивного белка [D] в связи с тем, что у части больных на фоне терапии ЭСП быстро развивается абсолютный или функциональный дефицит железа. У больных с анемией и дефицитом железа введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа перорально [II, A].
- Поддержка препаратами железа также уменьшает число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов [I].
- Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения представлены в табл. 2

Алгоритм исследования обмена железа должен включать определение НТЖ и СФ. Ориентировочными показателями являются содержание СФ менее 100 нг/мл и НТЖ менее 20%. У онкологических больных при содержании СФ менее 100 нг/мл речь идет об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа, предпочтительно внутривенно, т.к. пероральное железо плохо всасывается и не восполняет недостаток железа. При более высоком СФ (100-800 нг/мл) и НТЖ менее 20% можно думать о функциональном дефиците железа и лечение ЭСП необходимо дополнить внутривенными препаратами железа. Дополнительными маркерами дефицита железа может служить содержание гипохромных эритроцитов в периферической крови более 5% и концентрации Hb в ретикулоцитах менее 26 пикограмм.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

#### **Безопасность и переносимость препаратов железа для внутривенного введения:**

- В крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было показано различий в частоте возникновения нежелательных явлений между группами больных, получавших железо внутривенно, и контрольными группами.
- Возникновение аллергических и анафилактических реакций, в основном, связано с применением декстран-содержащих препаратов, даже низкомолекулярных.

- Использование препаратов, содержащих декстран, возможно только в стационаре с возможностью оказания противошоковой терапии. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача во время введения препарата и в течение 1 часа после него.
- Общая частота развития нежелательных явлений у больных, получавших в/в введение железа в дозировке 100 мг, составила 68,9 на 1 000 000 больных при применении низкомолекулярных декстранов, 12,8 – при применении сахарозы железа, и 3,5 – при применении железа натрий-глюконата.
- На сегодняшний день у пациентов, получавших препараты железа внутривенно для лечения анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, повышения риска развития инфекций не отмечено.
- У пациентов, получающих гемодиализ, при применении препаратов железа для внутривенного введения показано снижение частоты госпитализаций, связанных с инфекциями (относительный риск 0,54;  $p < 0,001$ ), и смертности (относительный риск 0,61;  $p = 0,08$ ) по сравнению с общей популяцией. Несмотря на это, результаты исследований, проведенных на животных моделях, позволяют заключить, что назначения в/в препаратов железа следует избегать у больных с активным инфекционным процессом.

#### 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<br>2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс»<br>3. Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария   | Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария  |
| Способ применения                  | Внутривенные капельные инфузии<br>Внутривенные инъекции   | Внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата  | Внутривенно струйно или капельно   |
|                                    | <p><b><u>Внутривенная инъекция</u></b></p> <p>100-200 мг железа в течение предпочтительно разведение в 10-20 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы</p> <p><b><u>Внутривенная капельная инфузия*</u></b><br/>( скорость введения не более 100 мл за 30 минут)</p> <p>3) 100-200 мг, разведение в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы</p> <p>4) Инфузия максимальной разовой дозы 20 мг/кг в разведение в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или</p> | <p><b><u>Струйное введение</u></b></p> <p>20 мг железа в виде неразведенного препарата (1 мл) в минуту. Максимальный объем 200 мг (10 мл) за одну инъекцию.</p> <p><b><u>Капельное введение*</u></b><br/>Разведение в 0,9 % растворе натрия хлорида в соотношении 1:20<br/>Скорость капельного введения:<br/>- 100 мг – не менее чем за 15 мин<br/>- 200 мг – в течение 30 мин<br/>- 300 мг – в течение 1,5 часа<br/>- 400 мг – в течение 2,5 часа<br/>- 500 мг - в течение 3,5 часа</p> <p>Максимальная разовая доза– 7мг/кг, но не должна превышать 500 мг</p> | <p><b><u>Струйное введение</u></b></p> <p>Максимальная однократная доза– до 4 мл (200 мг железа) 3 раза в неделю.<br/>Минимальное время введения- 6 минут</p> <p><b><u>Капельное введение</u></b><br/>Разведение в 0,9 % растворе натрия хлорида согласно инструкции по применению. Максимальная однократная доза – 1000 мг железа (20 мг/кг железа) 1 раз в неделю. Минимальное время введения-15 минут</p> |

|           |   |  |   |
|-----------|---|--|---|
|           | 5% раствора глюкозы в течение 4-6 часов.<br><br>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони, но не должна превышать- 20мг/кг | Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони<br><br>Недопустимо одномоментное введение полной терапевтической дозы препарата   | Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони. |
|           | Да  | Да   | Нет   |
| Тест доза | 25 мг медленной в/в инъекцией в течение 1-2 минут (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы)  | В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение 1-2 минут. (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью) |   |

\*препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов

### **Библиография**

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO. Tech Rep Ser. 1968;405:1-40
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1616-1634
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev. 2000;26:303-311
4. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. Современная онкология. 2012;1:58-63
5. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Анемия и способы ее коррекции у онкологических больных. Современная онкология. 2010;3:89-93
6. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess. 2007;11:1-202
7. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:2293-2306
8. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer. 2008;112:1089-1095
9. Birgegard G, Gascoyn P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol. 2006;77:378-386
10. [http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc\\_archive.html](http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html) (last accessed 8 May 2009).
11. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and longterm outcome. Oncology. 2005;69 (Suppl 2):2-7

12. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007;12 (Suppl 1):22-34
13. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91:2214-2221
14. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (last accessed 17 March 2008).
15. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD003407.
16. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. *Annu Rev Med*. 2009;60:181-192
17. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004;104:321-327
18. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized doubleblind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998;103:1070-1074
19. Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al. Efficacy and safety of erythropoiesisstimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Oncologist*. 2007;12:1264-1273
20. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1301-1307
21. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:1611-1618
22. Smith RE, Aapro M, Ludwig H, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2008;26:1040-1050
23. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patientlevel data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2838-2847
24. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1532-1542
25. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesisstimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:E62-E71
26. Bennett CL, Luminari S, Nissen AR, et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*. 2004;351:1403-1408

## **Профилактика и лечение тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию**

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных. В настоящее время действуют различные рекомендации по профилактике и лечению эметических реакций при проведении цитотоксической терапии. Группа российских экспертов разработала данные рекомендации с учетом рекомендаций Международной ассоциации по поддерживающей терапии при раке (MASCC), Европейского общества по медицинской онкологии (ESMO), Национальной сети по распространению подробных знаний о раке (NCCN), Американского общества по клинической



онкологии (ASCO) и с учетом зарегистрированных на территории Российской Федерации антиэметических препаратов.

### Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
- Внести изменения в профилактическую терапию тошноты/рвоты на последующих циклах ХТ.

### Эметогенный потенциал противоопухолевого препарата

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться более чем у 90% больных. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монорежиме). Рекомендации MASCC/ESMO 2010 г.

| Уровень эметогенности                    | Противоопухолевые препараты для внутривенного введения   | Противоопухолевые препараты для приема per os           |
|--|--|---|
| Высокий<br>(рвота у 90% больных и более) | Цисплатин<br>Мехлорэтамин<br>Стрептозоцин<br>Циклофосфан $\geq 1500 \text{ мг/м}^2$<br>Кармустин (BCNU)<br>Дакарбазин  | Гексаметилмеламин<br>Прокарбазин                        |
| Умеренный<br>(рвота у 30-90% больных)    | Оксалиплатин<br>Цитарабин $> 1 \text{ г/м}^2$<br>Карбоплатин<br>Ифосфамид<br>Циклофосфамид $< 1500 \text{ мг/м}^2$<br>Доксорубицин<br>Даунорубицин<br>Эпирубицин<br>Идарубицин<br>Иринотекан | Циклофосфамид<br>Темозоламид<br>Винорельбин<br>Иматиниб |

|                                   |  |   |
|-----------------------------------|--|---|
|                                   | Азациитидин<br>Бендамустиин<br>Клофарабин<br><i>Алемтузумаб</i>  |   |
| Низкий<br>(рвота у 10-30%)        | Паклитаксел<br>Доцетаксел<br>Митоксантрон<br>Доксорубицин липосомальный<br>Иксабепилон<br>Топотекан<br>Этопозид<br>Пеметрексед<br>Метотрексат<br>Митомицин<br>Гемцитабин<br>Цитарабин $\leq 1000 \text{ мг/м}^2$<br>5-фторурацил<br><i>Темсиролимус</i><br><i>Бортезомиб</i><br><i>Цетуксимаб</i><br><i>Трастузумаб</i><br><i>Панитумумаб</i><br><i>Катумаксумаб</i> | Капецитабин<br>Тегафур<br>Флюдарабин<br>Этопозид<br><i>Сунитиниб</i><br><i>Эверолимус</i><br><i>Лапатиниб</i><br>Леналидомид<br>Талидомид       |
| Минимальный<br>( $<10\%$ больных) | Блеомицин<br>Бусульфан<br>2-хлордеоксиаденозин<br>Флюдарабин<br>Винбластин<br>Винкристин<br>Винорельбин<br><i>Бевацизумаб</i>  | Хлорамбуцил<br>Гидроксисурия<br>L-фенилаланин мустард<br>6-тиогуанин<br>Метотрексат<br><i>Гефитиниб</i><br><i>Эрлотиниб</i><br><i>Сорафениб</i> |

*Курсивом выделены таргетные препараты.*

Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, т.е. определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения.

Эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация среднеэметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом. Современные рекомендации MASCC/ESMO и NCCN относят комбинацию антрациклинов с циклофосфаном к высокоэметогенной химиотерапии (ВЭХТ).

Курсы химиотерапии, применяемые в гематологии с высокой эметогенностью:

- DHAP
- ESHAP
- ICE
- ABVD
- CHOP при высоком индивидуальном риске (женский пол, возраст менее 55 лет, малый прием алкоголя, тошнота и рвота в анамнезе)

Курсы химиотерапии, применяемые в гематологии со средней эметогенностью 3+7 (если применяется идарубицин или доза цитарабина превышает 200 мг/м<sup>2</sup> в сутки)

- НАМ (высокие дозы цитарабина плюс антарациклин)
- Бендамустин
- Курсы с мелфаланом
- Азациитидин
- Клофарабин
- Комбинации с кармустином (BCNU)

### **Типы тошноты и рвоты**

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную.

Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

Отсроченная рвота развивается на 2–5 сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.

Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

### **Противорвотные препараты**

Антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов являются эффективными антиэметиками для профилактики острой тошноты и рвоты. Препараты обладают низкой токсичностью, включающей, главным образом, головную боль, запоры, реже наблюдаются диарея, головокружение, гипо- или гипертензия, преходящее нарушение зрения, слабость. В России зарегистрированы и успешно используются 4 представителя данной группы: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон. В контролируемых исследованиях Палонсетрон показал преимущество над другими 5HT<sub>3</sub> антагонистами, особенно при профилактике отсроченной тошноты и рвоты.

В связи с тем, что антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, а следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена антиэметика.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 ч (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

В настоящее время результаты проведенных сравнительных исследований позволяют рекомендовать внутривенный или пероральный прием 5-HT<sub>3</sub>-антагонистов за 30 мин до введения цитостатиков для профилактики тошноты и рвоты как при высокоэметогенной химиотерапии (ВЭХТ), так и при среднеэметогенной химиотерапии (СЭХТ).

### Кортикостероиды.

Механизм противорвотного действия кортикостероидов неизвестен, хотя они давно и эффективно используются для профилактики острых и отсроченных эметических реакций.

Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами.

### Антагонисты нейрокининовых рецепторов-1 (NK1).

Первым представителем нового класса антиэметиков, внедренным в клиническую практику, является селективный блокатор рецепторов NK1 апрепитант (эменд). Препарат выпускается в форме желатиновых капсул, биодоступность которых составляет 60–65%, не зависит от приема пищи, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 4 ч, период полувыведения – 9–13 ч.

Апрепитант, как и другие представители этого класса препаратов, является умеренным ингибитором и индуктором CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой (например, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции). Апрепитант практически не влияет на фармакокинетику 5-HT<sub>3</sub>-антагонистов, но повышает концентрацию кортикостероидов. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%.

При назначении апрепитанта/фосапрепитанта у пациентов, получающих антицитостатики К (варфарин) необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО (международного нормализованного отношения) в связи с влиянием апрепитанта/фосапрепитанта на активность цитохромов.

Апрепитант назначается в дозе 125 мг в 1-й день за 1 ч до введения цитостатиков (в сочетании с антагонистом 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов и дексаметазоном) и в дозе 80 мг во 2 и 3-й дни цикла ВЭХТ.

#### Блокаторы рецепторов допамина.

Подразделяются на замещенные бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин, или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол).

Бензамиды используются как антиэметики при отсроченной тошноте, рвоте и как препараты резерва для купирования неконтролируемой и рефрактерной рвоты.

Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпразолам) используются в комбинированных режимах для усиления противорвотного эффекта других препаратов, профилактики условно-рефлекторной рвоты благодаря их седативным и анксиолитическим свойствам, а также в комплексной терапии неконтролируемой и рефрактерной рвоты.

### **Принципы современной противорвотной терапии**

- Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
- Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
- Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
- Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
- Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
- Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

### **Режимы профилактики и терапии эметических реакций у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию**

#### Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однократной химиотерапии

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>) + дексаметазон. Добавление бензодиазепинов и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (см. табл. 2)

Таблица 2.

Профилактика рвоты и тошноты при однодневной высокоэметогенной химиотерапии

| Группа  | Препарат   | День 1  | День 2                   | День 3                   | День 4                              |
|---|--|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Блокаторы NK1-рецепторов                      | Апрепитант   | 125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ  | 80 мг внутрь 1 раз утром | 80 мг внутрь 1 раз утром | ---                                 |
|   | или<br>Фосапрепитант                                     | 150 мг в/в капельно (однократно) за 30 минут до химиотерапии  | ---                      | ---                      | ---                                 |
| Глюкокортикоид                                | Дексаметазон   | 12 мг внутривенно 1 раз за 30-60 минут до ХТ  | 8 мг внутрь 1 раз в день | 8 мг внутрь 1 раз в день | 8 мг внутрь 1 раз в день ± в день 5 |
| Блокатор 5-НТ3-рецепторов                     | Ондансетрон<br>Гранисетрон<br>Трописетрон<br>Палонсетрон | 8 мг в/в или 8-16мг* внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>0.25 мг в/в или 0.5 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ |                          |                          |                                     |
| ±<br>бензодиазепины                           | Лорезапам  | 0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч  |                          |                          |                                     |
| ± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы |  |   |                          |                          |                                     |

\* Рекомендованной дозой ондансетрона пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг п/о x 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона 8 мг внутривенно и 8 мг перорально

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при среднеэметогенной однодневной химиотерапии

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии препаратами со средним эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии (табл.3).

При использовании комбинации на основе антрациклинов и циклофосфана для предотвращения острой и отложенной рвоты должна быть использована терапия, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>) + дексаметазон как при высокоэметогенной химиотерапии (табл. 2). При некоторых среднеэметогенных режимах

(ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин и режимы включающие карбоплатин) рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТЗ антагонистом и дексаметазоном при профилактике острой тошноты и рвоты и апрепитанта/фосапрепитанта при профилактике отсроченной тошноты и рвоты (табл. 2).

Таблица 3.

Профилактика рвоты и тошноты при среднеэметогенной однодневной химиотерапии

| Группа  | Препарат   | День 1  | День 2      | День 3      |
|---|--|---|-------------|-------------|
| Глюкокортикоид                                | Дексаметазон   | 8-12 мг внутривенно или внутрь за 30-60 минут до ХТ   | 8 мг внутрь | 8 мг внутрь |
| Блокатор 5-НТЗ-рецепторов                     | Ондансетрон<br>Гранисетрон<br>Трописетрон<br>Палонсетрон | 8 мг в/в или 8-16мг* внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>1 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ<br>0.25 мг в/в или 0.5 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ |             |             |
| ±<br>бензодиазепины                           | Лорезапам  | 0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч  |             |             |
| ± Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы |  |   |             |             |

\* Рекомендованной дозой ондансетрона пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг п/о x 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона 8 мг внутривенно и 8 мг перорально

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

- Дексаметазон 8 мг внутрь или внутривенно в день 1.
- Или:
- 5-НТЗ-блокатор внутрь, в свечах или внутривенно однократно за 30–60 мин до ХТ.
- Или:
- Метоклопрамид 10–40 мг внутрь или внутривенно за 30–60 мин до ХТ.

Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной однодневной химиотерапии

Профилактика не требуется.

Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, перекрываются острый и отсроченный периоды, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и

от эметогенного потенциала последнего введенного цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и еще в течение 2–3 дней после ее окончания. Антиэметики назначают ежедневно на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

- Антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов должен быть назначен до первого введения средне- или высокоэметогенного препарата.
- Дексаметазон должен быть назначен в 1-й день для средне- и высокоэметогенных препаратов внутрь или внутривенно, затем 2–3 дня после окончания ХТ. Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон.
- Апрепитант может быть назначен при высокоэметогенной многодневной химиотерапии с высоким риском развития отсроченной тошноты и рвоты в дозе 125 мг в день 1 и 80 мг в дни 2–5.

#### Терапия неконтролируемой (breakthrough) тошноты и рвоты

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии антиэметической схемы, необходимо:

1. Исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков:
  - обструкция или парез (винкристин) кишечника;
  - метастазы в головной мозг;
  - гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
  - уремия;
  - назначение опиатов;
  - психофизиологические (рвота ожидания).

В случае их исключения перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на среднеэметогенный и со среднеэметогенного на высокоэметогенный.
2. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта) необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант.
3. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне 3-компонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет. Можно:
  - а) Добавить к назначенному режиму один из препаратов иного класса из резервного списка:
    - бензодиазепины (лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 ч);
    - D<sub>2</sub>-блокаторы (метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч);
    - фенотиазины (аминазин 25 мг х 4 раза в сутки);
    - бутирофеноны (галоперидол 1–2 мг каждые 4–6 ч).



- b) Заменить назначенный 5-НТЗ-блокатор другим представителем данного класса препаратов:
    - ондансетрон 24 мг внутрь или внутривенно в день;
    - гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг внутривенно в день.
  - c) Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
  - d) Предпочтительным является парентеральный путь введения препаратов либо в ректальных свечах.
  - e) Гидратация, коррекция электролитов.
  - f) При диспепсии добавить H<sub>2</sub>-блокаторы или блокаторы протонной помпы.
4. Если тошнота/рвота контролируется – продолжать терапию, если не контролируется – проанализировать дозы препаратов и назначить другую комбинацию препаратов.

#### **Профилактика условно-рефлекторной рвоты**

1. Применение оптимальной профилактики тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ.
2. Лоразепам по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед химиотерапией.
3. Психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия.

#### **Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии**

1. Высокоэметогенная лучевая терапия (тотальное облучение всего тела, тотальное облучение лимфоузлов)
  - a. Антагонисты 5-НТЗ рецепторов:
    - Ондансетрон 16–24 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:
    - Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно. Либо:
    - Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.
  - b. Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно  
Препараты применяют за 30–60 мин до облучения
2. Среднеэметогенная лучевая терапия (на область верхней части живота, верхней части туловища, НВІ)
  - a. Антагонисты 5-НТЗ рецепторов:
    - Ондансетрон 16–24 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:
    - Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно. Либо:
    - Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.
  - b. Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.  
Препараты применяют за 30–60 мин до облучения.
3. Низкоэметогенная (облучение головного мозга, краниоспинальное, области головы – шеи, нижней части грудной клетки, таза) и минимально эметогенная (области молочных желез, конечностей) лучевая терапия. У данной группы пациентов проведения профилактики

тошноты и рвоты не требуется. В случае если они начинают испытывать чувство тошноты и рвоты, можно назначить:

- а. Ондансетрон 16 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:
- б. Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно. Либо:
- с. Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.

Препараты применяют за 30–60 мин до облучения.

### **Химиотерапия + лучевая терапия.**

При проведении лучевого воздействия на фоне химиотерапии схема антиэметической профилактики рекомендуется по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику), но может быть поднята на одну ступень при наличии 3 или более факторов риска (женский пол, малый прием алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе).

## **Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при лимфопрролиферативных заболеваниях**

### **Общие положения**

Венозные тромбоэмболические осложнения – ВТЭО (тромбозы глубоких вен, ТГВ и тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА) входят в число наиболее частых осложнений злокачественного процесса. По различным данным, частота ВТЭО у больных неходжкинскими лимфомами может достигать 6,5%, у больных лимфомой Ходжкина – 4,7%. В большинстве случаев ВТЭО развивается при агрессивном течении заболевания, а также при химиотерапии

или после нее. Наиболее часто ВТЭО развиваются на фоне первичных лимфом ЦНС (59,5%), а также при первичной медиастинальной В-клеточной лимфоме.

Причинами гемостазиологических нарушений в онкогематологии являются гиперэкспрессия тканевого фактора, эндотелиоз, микрочастицы, специфический ингибитор фактора коагуляции, неспецифические ингибиторы коагуляции, нарушения микроциркуляции и реологии крови, лучевая и цитостатическая терапия, лейкоцитоз, катетеризация сосудов, инфекции, вторичный антифосфолипидный синдром, резистентность фактора V к активированному протеину C, «стандартные» для нехирургических пациентов факторы риска, опухолевый прокоагулянт, повышенная концентрация комплексов тромбоцитов с опухолевыми клетками, нейтрофилами, моноцитами и проангиогенные цитокины.

### **Общие подходы к профилактике ВТЭО при лимфомах**

Общие подходы (принципы) к профилактике ВТЭО у пациентов с лимфомами:

1. у каждого больного должна быть оценена степень риска развития ВТЭО; у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭО;
2. профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска;
3. Профилактика ВТЭО является комплексом обязательных к выполнению взаимодополняющих друг друга мероприятий:
  - обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме, местные процедуры, увеличивающие объемный поток крови через глубокие вены нижних конечностей (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся пневмокомпрессия);
  - массаж, активные и пассивные нагрузки на верхние конечности, улучшающие циркуляцию крови в целом, стимулирующие антитромботическую активность эндотелия; механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы) однозначно следует применять при наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов;
  - у больных с крайне высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика должны сочетаться;
  - проведение лекарственной тромбопрофилактики прямыми (парентеральными и пероральными) и непрямymi антикоагулянтами;
  - наличие острого кровотечения является абсолютным противопоказанием к назначению препаратов антикоагулянтного, антитромботического и антиагрегантного действия;

- установка кава-фильтра в нижней полой вене при повторных тромбоэмболиях легочной артерии на фоне применения адекватной схемы антикоагулянтной лекарственной профилактики;
  - у пациентов после оперативных вмешательств - максимальная и возможно более ранней активизация, включая методы пассивной нагрузки.
4. для выполнения тромбопрофилактики в амбулаторных условиях доза препаратов должна быть установлена (подобрана) на этапе стационарного лечения; лечащий врач в амбулаторных условиях должен выполнять предписания стационара по профилактике;
  5. проводить профилактику следует до тех пор, пока сохраняется высокий риск развития тромбоэмболии (пока сохраняются факторы риска ВТЭО и отсутствуют противопоказания, т.е. длительность профилактики достигать многих месяцев и даже лет).

### **Алгоритм стационарной профилактики**

#### 1. Сбор анамнеза и жалоб, визуальное исследование, пальпация

#### 2. Оценка риска развития ВТЭО и/или рецидивов ВТЭО по шкалам Caprini и Khorana и номограмме Vienna.

В соответствии с национальным стандартом по профилактике тромбоэмболических синдромов, в применении антикоагулянтов во время стационарного лечения нуждаются пациенты в возрасте старше 40 лет, а также пациенты с ограниченной подвижностью. Рутинная профилактика медикаментозными средствами в процессе противоопухолевой терапии не рекомендуется. Вместе с тем существуют свидетельства высокого риска ВТЭО, при наличии которых профилактика целесообразна:

- активный опухолевый процесс;
- исходный тромбоцитоз ( $>349 \times 10^9/\text{л}$  до начала лечения);
- использование стимуляторов эритропоэза;
- гемоглобин менее 100 г/л;
- лейкоцитоз более  $11 \times 10^9/\text{л}$ ;
- индекс массы тела более 34 кг/м<sup>2</sup>;
- ВТЭО в анамнезе;
- инфекция;
- высокий уровень D-димера.

Для выявления пациентов, требующих проведения профилактики ВТЭО, для своевременного назначения последней и индивидуализации профилактики ВТЭО рекомендуется использование шкал оценки риска развития ВТЭО. Для больных с лимфомами без ВТЭО в анамнезе с целью индивидуализации терапии и профилактики ВТЭО у конкретного пациента на фоне проводимой терапии рекомендуется производить две оценки, по шкалам Caprini и Khorana (расчет риска по обеим шкалам возможен в сети интернет). Согласно оценке по этим шкалам, большинство пациентов с лимфомами относятся к группам высокого и крайне

высокого риска. Для больных с лимфомами с эпизодами ВТЭО в анамнезе рекомендуется дополнительно производить оценку по номограмме Vienna.

Рекомендуется выполнять оценку риска развития ВТЭО и их рецидивов на момент первого обследования пациента, после каждого курса химиотерапии и не реже 1 раза в три месяца в течение периода ремиссии.

### 3. Лабораторная оценка состояния системы свертывания крови по показателям:

- Тканевой фактор;
- С-реактивный белок;
- D-димер (норма для исключения тромбообразования – до 500 нг/мл в возрасте до 50 лет, в дальнейшем норма определяется по формуле (возраст × 10) нг/мл; базовый уровень D-димера при отсутствии гиперкоагуляции должен составлять не более 300 нг/мл в молодом возрасте, в пожилом – не более 500 нг/мл; в случае выражения результата определения D-димера в единицах нгФЭЕ/мл показатели нормы удваиваются; показатель имеет отдельный диапазон нормальных значений при беременности;
- Фибриноген по Клауссу;
- Фактор Ха;
- Фактор XIII;
- Активность антитромбина III;
- Фибрин-мономер и/или Фрагменты протромбина 1+2;
- Соотношение активностей tPA/PAI-1;
- Количество тромбоцитов;
- Агрегация тромбоцитов в ответ на индуктор АДФ;
- Гемоглобин, гематокрит;
- Концентрация  $Ca^{++}$ ;
- АЧТВ;
- Протромбиновое время (выражение результата в виде МНО)

При наличии технической возможности желательно дополнять лабораторную оценку состояния системы свертывания крови одновременной записью тромбоэластограмм - без активатора и с активатором тканевой фактор.

Отбор пробы крови для исследования состояния системы гемостаза проводится строго натощак, без использования шприца и с распущенным жгутом, лучше использовать вакуумные пробирки.

Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме проводится в случае терапии непрямые антикоагулянтами с использованием методики со стандартизованным по индексу чувствительности тромбопластином. Протромбиновое время (ПВ) следует выражать в виде международного нормализующего отношения (МНО).

Высокий уровень D-димера (маркера тромбинемии) свидетельствует о возможном внутрисосудистом тромбообразовании и реактивной активации фибринолиза. Данный тест используют в комплексе исследований для подтверждения диагноза тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. При концентрации D-димера выше *порогового значения* рекомендуется выполнить оценку проходимости вен нижних конечностей, в т.ч. методами ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования.

Также пациентам, имеющим в анамнезе эпизод острого венозного тромбоза или тромбоэмболию легочной артерии, а также при наличии симптомов поражения вен нижних конечностей, рекомендовано выполнение доплерографии или дуплексного сканирования (предпочтительно) вен для определения состояния венозной системы нижних конечностей, что позволит в дальнейшем оценить динамику процесса. При оценке проходимости вен нижних конечностей функциональные пробы без применения ультразвуковой техники малоинформативны.

Определение активности тромбоцитов с помощью агрегатометрии, индуцированной АДФ, дает информацию как о склонности к тромбообразованию, так и о снижении активности тромбоцитов. Достоверными результаты оптической агрегатометрии тромбоцитов являются только в случае их содержания не ниже 150 тыс/мкл; при меньшем содержании тромбоцитов исследование функциональной активности тромбоцитов недостоверно.

При выявлении повышенной агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ желательно выполнение дополнительного определения sP-селектина, CD62 и CD63.

Рекомендуется выполнение лабораторной оценки состояния системы свертывания крови на момент первого обследования пациента, после каждого курса химиотерапии и не реже 1 раза в три месяца в течение периода ремиссии.

#### 4. Антитромботическая профилактика

##### Этапность и определение продолжительности антитромботической профилактики

Антитромботическая профилактика предполагает три стадии:

- начальная – на срок до 7 дней - показана всем пациентам;
- длительная – на срок до 35 суток - показана всем пациентам с лимфомами;
- продленная – длительность определяется наличием действующих факторов риска развития ВТЭО.

Определение продолжительности антитромботической профилактики должно проводиться на основании оценки сохранения/прекращения действия факторов риска развития тромбоза. К таким факторам, в первую очередь, относятся активность основного заболевания (стадия лимфомы), химио- и лучевая терапия, ограничение подвижности

пациента, наличие у него воспалительной активности инфекционного или неинфекционного генеза, дыхательной или сердечной недостаточности.

В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз факторов и сохранения пациента в группе высокого риска развития ВТЭО, необходимо продолжение антитромботической профилактики.

В случае снижения степени риска ВТЭО и перехода пациента в группу умеренного или низкого риска развития ВТЭО, целесообразна предварительная оценка уровня маркеров тромбинемии и продуктов паракоагуляции в крови перед прекращением приема антитромботических препаратов, а также спустя 10-15 дней после их отмены. После прекращения применения антикоагулянтной поддержки у пациента с лимфомой, в т.ч. в стадии ремиссии основного заболевания, динамический контроль активности коагуляции целесообразен каждые 3-6 месяцев с целью своевременного возобновления антитромботической профилактики в случае рецидива высокой активности системы свертывания крови.

#### Выбор средств и методов на начальной стадии антитромботической профилактики

**На начальной стадии антитромботической профилактики препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ).**

Препараты НМГ вводятся подкожно в лечебных или лечебно-профилактических дозах. Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов.

Для больных с лимфомами, имеющих умеренный или высокий риск развития ВТЭО по шкале Caprini и по шкале Khorana, предлагается использование НМГ в дозах с учетом массы тела пациента (таблица 1).

Таблица 1

Объем вводимых доз НМГ в зависимости от уровня риска ВТЭО

|                | Масса тела пациента, кг | Надропарин кальция | Эноксапарин натрия | Дальтепарин кальция |
|----------------|-------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| Умеренный риск | <50                     | 0,3 мл ежедневно   | 0,4 мл ежедневно   | 5 000 ЕД ежедневно  |
|                | 50–90                   |                    |                    |                     |
|                | >90                     |                    |                    |                     |

|                    |       |   |                     |                       |
|--------------------|-------|---|---------------------|-----------------------|
| Высокий риск       | <50   | 0,4 мл ежедневно                                      | 0,6 мл ежедневно*   | 5 000 ЕД ежедневно    |
|                    | 50–90 | 0,6 мл ежедневно                                      | 0,8 мл ежедневно*   | 7 500 ЕД ежедневно    |
|                    | >90   |   | 1 мл ежедневно*     | 10 000 ЕД ежедневно   |
| Лечебная дозировка | <50   | 172 МЕ/кг 1 раз в сутки**<br>или 86 ЕД/кг каждые 12 ч | 1 мг/кг каждые 12 ч | 100 ЕД/кг каждые 12 ч |
|                    | 50–90 |   |                     |                       |
|                    | >90   |   |                     |                       |

\* суточная дозировка может быть разделена на 2 приема

\*\* для применения 1 раз в сутки может использоваться специальная форма надропарина кальция

Адекватность подбора разовой дозы НМГ после п/к введения выявляется по результатам теста «Определение анти-Ха активности», которая должна соответствовать через 3-4 ч:

- при лечебно-профилактической дозе НМГ – 0,2 - 0,4 МЕ/мл плазмы,
- при лечебной дозе НМГ при введении 2 р/сут – 0,5 – 1,0 МЕ/мл плазмы,
- при лечебной дозе НМГ при введении 1 р/сут – 1,0 – 2,0 МЕ/мл плазмы.

Поскольку пиковая анти-Ха активность через 4 часа после подкожного введения НМГ у онкологических пациентов практически в 2 раза ниже, чем у аналогичных по возрасту и весу пациентов без онкологического заболевания, а также учитывая способность опухолевых клеток к продукции гепариназы, исследование анти-Ха активности НМГ у онкологических пациентов для оценки достаточности антитромботической защиты считается перспективным при подборе дозы НМГ у пациентов, относящихся к группе высокого риска развития ВТЭО или у пациентов с тромбозом в анамнезе.

Мониторинг анти-Ха активности может оказаться полезным в случае рецидивирующего тромбоза, на фоне приема терапевтических доз НМГ или у пациентов с почечной недостаточностью.

Онкологические пациенты с нарушением почечной функции (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) подвержены биоаккумуляции НМГ и, как следствие, более подвержены риску развития геморрагических осложнений. Пациентам с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы НМГ и мониторинг анти-Ха активности.

Для пациентов с клинически значимой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) дозу НМГ корректируют таким образом, чтобы она соответствовала уровню анти-Ха  $< 0,4$  МЕ 1 мл в период до следующей инъекции.

Для выявления возможного накопления НМГ после нескольких введений следует проанализировать анти-Ха активность через 4 часа после третьего введения, если НМГ вводится дважды в день, или через 4 часа после второго введения, если препарат вводится один раз в сутки.



Коррекция дозы НМГ у онкогематологических пациентов в связи с высоким риском кровотечений по причине тромбоцитопений заключается в двукратном снижении дозы при уровне тромбоцитов менее 50 тыс/мкл; временная отмена НМГ - при уровне тромбоцитов менее 20 тыс/мкл.

На начальной стадии антитромботической профилактики **в качестве альтернативы применению НМГ возможно рассматривать нефракционированный гепарин (НФГ)**. Показаниями к его применению вместо НМГ можно определить высокий риск развития кровотечения у пациента, патологию печени и почек, необходимость проведения нейроаксиальной анестезии. В остальных случаях предпочтение следует отдавать НМГ.

Профилактическая доза НФГ составляет 5000 ЕД 2-3 раза в сутки, подкожно. На фоне применения НФГ, в отличие от НМГ, необходим регулярный (каждые 2-3 дня, начиная с 4-14 дня инъекций) контроль уровня тромбоцитов для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

При подкожном введении НФГ контроль АЧТВ не проводится; определение АЧТВ необходимо при внутривенном введении лечебных доз НФГ, при этом оно должно удлиниться в 1,5-2,5 раза от исходного, в противном случае доза НФГ корректируется по стандартному алгоритму. Кровь на исследование забирается через 2 часа после введения НФГ, анализ должен быть выполнен в первые 2 часа после забора крови.

При исходной тромбоцитопении ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  препараты гепарина не назначаются. При снижении исходно нормального уровня тромбоцитов вдвое или менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  препараты гепарина немедленно отменяют.

Следует помнить, что часть пациентов с лимфомами может проявить резистентность к терапии препаратами гепарина, наиболее частой причиной которой становится дефицит антитромбина III (АТ III) вследствие его увеличенного потребления, длительности гепаринотерапии и действия лекарственных препаратов.

Для коррекции дефицита АТ III возможно использование трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) с гепарином из расчета 0,1 мл раствора гепарина (500 ЕД) на 100 мл СЗП с оценкой эффекта по данным лабораторного исследования, или применение концентрата АТ III в дозе, рассчитываемой как: доза АТ III, МЕ = (100% - уровень активности АТ III пациента, %) × масса тела, кг / 2.

На начальной стадии антитромботической профилактики при выявлении у больного с лимфомой тромбоцитоза и/или повышенных значений агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ возможно рассмотреть добавление в схему антитромботической профилактики **одного из препаратов антиагрегантного действия**. Однако, свидетельства их профилактической эффективности ограничены и не столь убедительны, как у антикоагулянтов. Кроме того, есть основания полагать, что ацетилсалициловая кислота не имеет преимуществ перед

антикоагулянтами в безопасности. Поэтому, хотя применение ацетилсалициловой кислоты для профилактики ВТЭО может обсуждаться у отдельных больных, в большинстве случаев следует предпочесть антикоагулянты.

#### Выбор средств и методов на стадии длительной антитромботической профилактики.

На стадии длительной антитромботической профилактики (до 35 суток) **препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ)** в дозах, подобранных индивидуально на начальной стадии антитромботической профилактики.

Препараты НМГ вводятся подкожно в лечебных или лечебно-профилактических дозах. Подкожное введение лекарств и растворов осуществляют в соответствии с алгоритмом введения антикоагулянтов. Назначение препаратов НМГ на стадии длительной антитромботической профилактики должно учитывать лучшую переносимость пациентами инъекций кальциевых солей НМГ.

На стадии длительной антитромботической профилактики (до 35 суток) в случае невозможности длительного применения инъекций **возможен перевод пациентов с парентеральных препаратов на пероральные антитромботические средства** – антагонисты витамина К<sub>1</sub> или прямые ингибиторы фактора Ха – с целью лечения ВТЭО и профилактики их рецидивов.

Перевод пациентов с парентеральных препаратов на пероральные антитромботические средства может производиться по следующему алгоритму:

- лечение пероральными антикоагулянтами должно быть начато за 0-2 часа до следующего планового введения парентерального антикоагулянта;
- замена введения очередной дозы парентерального препарата приемом дозы перорального антикоагулянта для НМГ и фондапаринукса – через 24 часа, для НФГ – через 8 часов (для ривароксана – прием пероральной формы сразу после отмены нефракционированного гепарина).

**Алгоритм профилактики непрямыми антикоагулянтами (антагонисты витамина К):** профилактику непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К, в частности варфарином) начинают на фоне продолжающегося введения гепаринов. Одновременное применение препаратов должно продолжаться под контролем МНО (в пределах от 2,0 до 3,0; у лиц старше 65 лет и при онкологической патологии — от 1,5 до 1,8) и АЧТВ в течение 4-5 дней до отмены гепарина.

В случае необходимости перевода пациента с инъекций НМГ на длительный прием варфарина, рекомендуется в течение первых 4-5 дней приема варфарина продолжать инъекции НМГ в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С антагонистом витамина К.

Доза варфарина корректируется по показателю МНО, в соответствии с инструкцией к препарату.

Терапию варфарином рекомендуется начинать с доз, которые в дальнейшем предполагаются как поддерживающие (суточная доза 2,5-5 мг). Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время после еды. Перед началом терапии определяют МНО. Первый контроль МНО следует проводить через 8-10 ч после начала приема препарата. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таб.) в течение первых 4 дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/сут (1-3 таб.).

Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем.

Перед началом применения варфарина рекомендуется фармакогенетическое исследование для выявления особенностей восприимчивости пациента к препарату.

У пациентов с высоким риском кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) начальная доза варфарина может быть выбрана на основе результатов фармакогенетического тестирования (генотипирование по CYP2C9 и VKORC1) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

**Алгоритм профилактики прямыми ингибиторами фактора Ха** предполагает назначение ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды в первые 3 недели, затем ривароксабан назначается в дозе 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Доза ривароксабана должны быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Особенности состояния и терапии пациентов с лимфомами предполагают индивидуализацию дозы, подбираемой на основе определения анти-ф.Ха-активности с использованием специальных калибраторов и контролей.

Следует помнить, что тесты «протромбиновое время» и АЧТВ не отражают истинной концентрации и эффект НОАК.

В настоящее время исследуется возможность перевода пациентов с приема пероральных антикоагулянтов к парентеральному введению антикоагулянтов по следующему алгоритму:

- для дабигатрана этексилата или ривароксабана необходимо выждать 24 часа с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт;
- для апиксабана – выждать 12 часов с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт.

#### Выбор средств и методов на стадии продленной антитромботической профилактики

Рекомендации АССР 2016 предлагают использовать новые пероральные антикоагулянты у онкологических пациентов в качестве альтернативы низкомолекулярному гепарину в случае невозможности длительного применения инъекций. Кроме того, у онкологических пациентов, завершивших курс терапии НМГ в течении 3-6 месяцев, в случае необходимости продленной терапии могут рассматриваться новые пероральные антикоагулянты.

На данной стадии также возможен перевод пациентов с непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К, в частности варфарина) на прямые пероральные антикоагулянты по следующему алгоритму:

- лечение антагонистами витамина К (варфарин) необходимо отменить;
- оценить остаточный эффект антагонистов К (варфарина), путем контроля МНО;
- лечение прямыми пероральными антикоагулянтами необходимо начать, когда МНО составит  $\leq 2,5$ .

При сохранении таких факторов риска, как иммобилизация, гнойная инфекция, длительная катетеризация центральных сосудов, химиотерапия, сахарный диабет, остающаяся злокачественная опухоль, тромбофилии (исключая дефицит антитромбина III), целесообразно продлить антикоагулянтную профилактику. В этом случае дополнительным аргументом может служить сохранение тромбинемии (высокий уровень растворимых фибринмономерных комплексов и D-димера в крови), а также признаки замедления кровотока в глубоких венах нижних конечностей или таза при ультразвуковом исследовании. Завершение профилактического курса проводится индивидуально с учетом динамики факторов риска и тромбинемии.

Пролонгация проводится прямыми (парентеральные и оральные) антикоагулянтами в указанных выше дозах либо непрямые антикоагулянтами (антагонисты витамина К).

Таблица 2

Время последнего приема новых пероральных антикоагулянтов перед плановыми хирургическими вмешательствами в зависимости от функции почек и риска кровотечений во время операции

| Клиренс<br>креатинина | Дабигатрана этексилат |         | Апиксабан |         | Ривароксабан |         |
|-----------------------|-----------------------|---------|-----------|---------|--------------|---------|
|                       | Риск кровотечений     |         |           |         |              |         |
|                       | Низкий                | Высокий | Низкий    | Высокий | Низкий       | Высокий |

|  |                |       |                |       |                |       |
|--|----------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|
| ≥80 мл/мин   | ≥24 ч          | ≥48 ч | ≥24 ч          | ≥48 ч | ≥24 ч          | ≥48 ч |
| 50–80<br>мл/мин  | ≥36 ч          | ≥72 ч | ≥24 ч          | ≥48 ч | ≥24 ч          | ≥48 ч |
| 30–50<br>мл/мин  | ≥48 ч          | ≥96   | ≥24 ч          | ≥48 ч | ≥24 ч          | ≥48 ч |
| 15–30<br>мл/мин  | Противопоказан |       | ≥36 ч          | ≥48 ч | ≥36 ч          | ≥48 ч |
| <15 мл/мин   | Противопоказан |       | Противопоказан |       | Противопоказан |       |
| Если нет существенного риска кровотечений и/или возможен адекватный местный гемостаз – выполнять вмешательство в период наиболее низкой концентрации препарата в крови (через 12–24 ч после приема последней дозы) |                |       |                |       |                |       |

5. Эластическая компрессия нижних конечностей, другие средства компрессионной терапии и лечебная физкультура применяются в зависимости от тяжести состояния.

6. Показанием для постановки венозного фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях (уровень доказанности эффективности В):

- рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию;
- наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии;
- осложнения антикоагулянтной терапии, делающие невозможным дальнейшую гипокоагуляцию;
- невозможность достигнуть или поддерживать лечебный антикоагулянтный эффект.

Иных показаний для установки венозного фильтра при профилактики тромбоэмболии легочной артерии нет (уровень доказанности эффективности А). Предпочтительна установка съемных венозных фильтров.

### 7. Геморрагические осложнения

Для оценки риска развития кровотечений у пациентов на фоне применения антикоагулянтной терапии и профилактики мы рекомендуем использовать шкалу HAS-BLED и шкалу Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений.

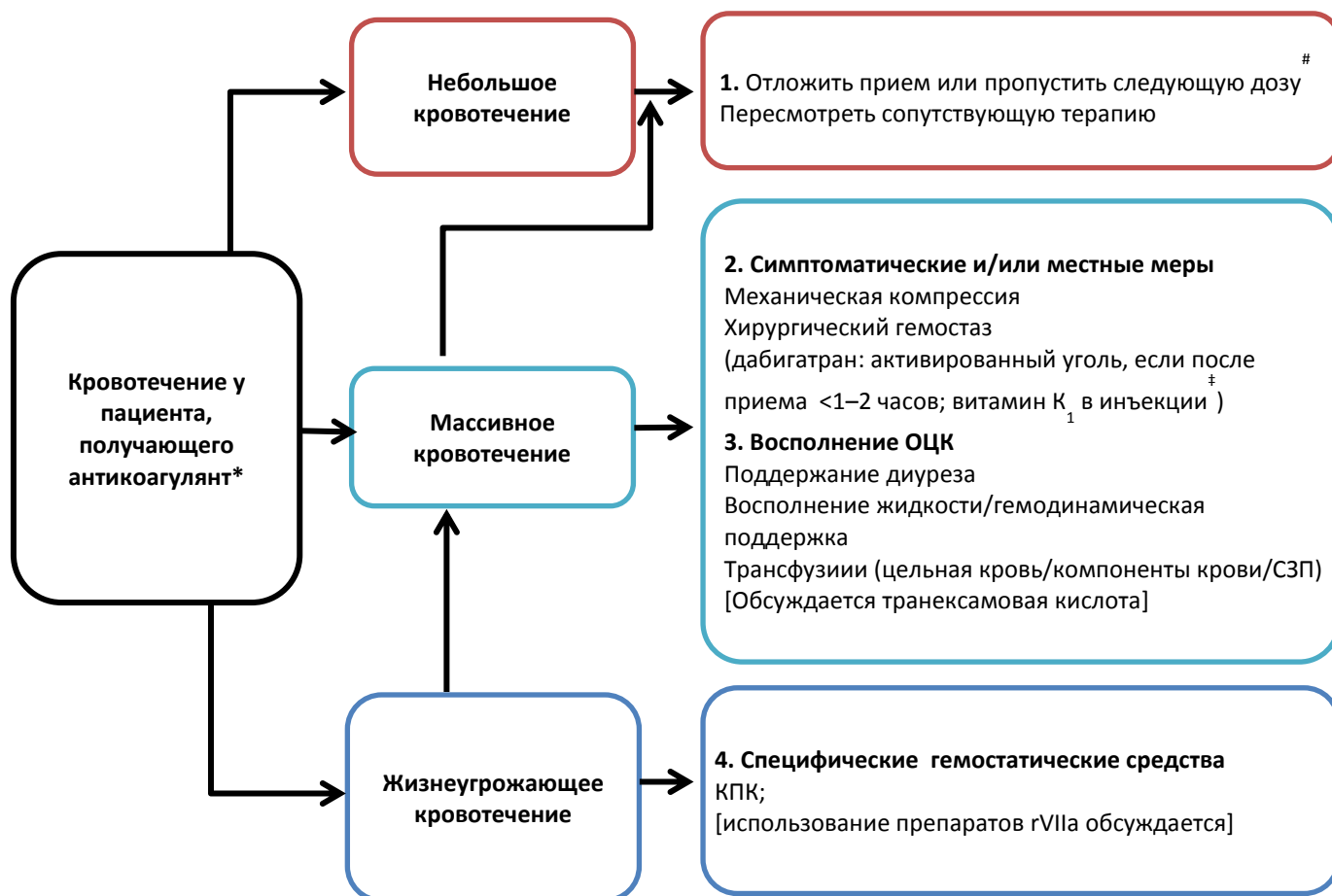
Высокому риску кровотечения соответствует ≥3 баллов по шкале HAS-BLED и ≥7 баллов по шкале Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Высокий риск геморрагических осложнений при применении антикоагулянтов не должен быть причиной прекращения их применения, но должен являться показанием к регулярному контролю и коррекции терапии, а также возможному применению меньших доз.

Также большое количество баллов по данным шкалам требует коррекции потенциально обратимых факторов риска кровотечений, например артериальной гипертензии.

Рисунок 1

Алгоритм принятия решений при кровотечениях у пациентов, получающих антикоагулянты



Здесь: КПК - концентрат факторов протромбинового комплекса; СЗП - свежезамороженная плазма; rFVIIa – препарат рекомбинантного VIIa фактора.

Примечания к алгоритму: \*оценка кровотечения должна также включать локализацию;  
<sup>#</sup>временное или постоянное прекращение должно всегда учитывать баланс между риском кровотечения и риском тромбозных событий вызванных прекращением лечения;  
<sup>‡</sup>отсроченный эффект КПК, концентрат факторов протромбинового комплекса; СЗП, свежезамороженная плазма; rFVIIa - рекомбинантный VIIa фактор.

В исследованиях показано, что надропарин кальция в дозе 0,3 мл в сутки имеет сравнимую эффективность с 0,4 мл эноксапарина натрия при этом риск массивных кровотечений на 37% ниже при введении надропарина кальция.

В период, когда антикоагулянты противопоказаны, мы рекомендуем использовать механические способы профилактики (перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, компрессионный трикотаж).

Решение о возможности и/или возобновлении медикаментозной профилактики ВТЭО должно приниматься на основании оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска у каждого конкретного больного.

## **Лечение болевого синдрома у онкологических больных**

Международная организация по изучению боли (IASP) определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения. Большинство онкологических пациентов на этапах терапии или при генерализации опухоли испытывают боль, в связи с чем клиницисты должны понимать возможное влияние боли на пациента и купировать её проявления быстро и эффективно.

### **Причины возникновения боли**

Разные этапы развития онкологического заболевания сопровождаются болью. От 30 до 60% онкологических больных отмечают боль, как значимый симптом на этапах диагностики опухолевого процесса, их число увеличивается до 55-95% при генерализации опухоли. Следует различать острую и хроническую боль. Острая боль, обусловленная хирургическим или другим инвазивным вмешательством, может рассматриваться как симптом. Боль, сохраняющаяся в течение длительного времени (3 мес.), можно классифицировать как хронический болевой синдром (ХБС); она становится самостоятельной болезнью и может продолжаться даже после устранения вызвавшей её причины.

Боль, вызванная злокачественным опухолевым процессом, имеет свою специфику. Опухолевые клетки быстро растут, сдавливая прилежащие здоровые ткани, которые чувствительны к механическим воздействиям (висцеральные боли), либо прорастают или сдавливают периферические и центральные структуры нервной системы (например, невропатические боли). В процессе развития и роста опухоль выделяет специфические аллогены: эндотелин, простагландины и фактор некроза опухолей-альфа (TNF- $\alpha$ ), которые возбуждают или повышают восприимчивость периферических рецепторов и нервных волокон к сенсорным раздражителям. Опухоли выделяют ионы водорода H<sup>+</sup>, что приводит к местному ацидозу, сопровождающемуся сходными эффектами. Протеолитические ферменты, вырабатываемые опухолевыми клетками, постоянно возбуждают и дестабилизируют сенсорную симпатическую иннервацию, что приводит к невропатической боли. Боль, вызванная диссеминацией опухоли, возникает в результате прямого опухолевого повреждения С-афферентов сенсорных нейронов, иннервирующих костный мозг, а также из-за нарушения баланса между активностью остеокластов и остеобластов: кости теряют прочность, подвержены остеолизу, патологическим переломам и микропереломам, в результате механическая деформация периоста становится основным источником боли.

Длительно существующая боль повышает восприимчивость нервной системы к болевым импульсам, снижает болевой порог восприятия боли, в результате даже слабые стимулы могут вызывать непропорциональный ответ в виде сильной боли (сенситизация ЦНС).

### **Типы болевых синдромов**

**Ноцицептивная соматическая боль** возникает в результате инвазии опухоли в здоровые ткани с последующей активизацией болевых рецепторов (ноцицепторов) в месте ее локализации, а именно: в костях, коже, подкожной клетчатке, в мышцах и мягких тканях и пр. Эта боль хорошо локализована, может быть проходящей или постоянной, имеет различные описательные характеристики: тупая или острая, давящая, пульсирующая, дергающая, сверлящая, грызущая, распирающая и пр.

**Ноцицептивная висцеральная боль** возникает при повреждении симпатически иннервируемых органов (при опухолевом поражении поджелудочной железы, стенок желудка



и кишечника, растяжении капсулы печени и пр.). Эта боль плохо локализована, имеет разлитой характер (тупая с приступами обострения, сжимающая, схваткообразная, тянущая, изнуряющая и пр.).

**Нейропатическая боль** является результатом повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне или патологического процесса в соматосенсорной системе. Возникает у 15–70% онкологических больных на разных этапах лечения. Зачастую сопровождается тяжелые ноцицептивные болевые синдромы, но иногда встречается как самостоятельный вид боли после хирургического лечения (постмастэктомический болевой синдром), при проведении химиотерапии (токсическая полиневропатия), после лучевой терапии (лучевой миелит).

**«Прорывная боль».** Кроме острой и хронической боли синдрома в онкологии (и в паллиативной медицине) выделяют еще особый вид боли – «прорывную боль». У пациентов, получающих пролонгированные опиоидные анальгетики, периодически возникают острые приступы боли (от умеренных до нестерпимых по интенсивности) продолжительностью от нескольких минут до 2 часов и более. Эти приступы прорывных болей могут быть 3-х видов:

- ситуационно обусловленная боль, в результате естественных физиологических причин (опорожнение мочевого пузыря или кишечника, ходьба, кашель);
- спонтанная боль, которая непредсказуема, возникает неожиданно без определенной причины и спонтанная боль, которую можно предвидеть;
- боль вследствие окончания действия дозы основного анальгетика, может возникнуть при нарастании толерантности к препарату или усилении боли в результате прогрессирования болезни.

Прорывные боли могут быть ноцицептивными и/или нейропатическими по своему генезу. Своевременное лечение прорывов боли короткодействующими препаратами способствует лучшему контролю боли, снижает неоправданную эскалацию доз пролонгированных опиоидных препаратов.

Боль является проявлением или симптомом какого-либо заболевания или состояния, поэтому при оформлении медицинской документации используется код по МКБ-10, соответствующий основному заболеванию, который может быть дополнен кодами, свидетельствующими о существовании у пациента боли. Это является важным моментом при дифференциальной диагностике сложных случаев, когда причину боли выявить сразу не удастся. В разделе R52 «Боль, не классифицированная в других рубриках» по МКБ-10 определены следующие виды боли:

R52.0 – острая боль;

R52.1 – постоянная некупирующаяся боль;

R52.2 – другая постоянная боль;

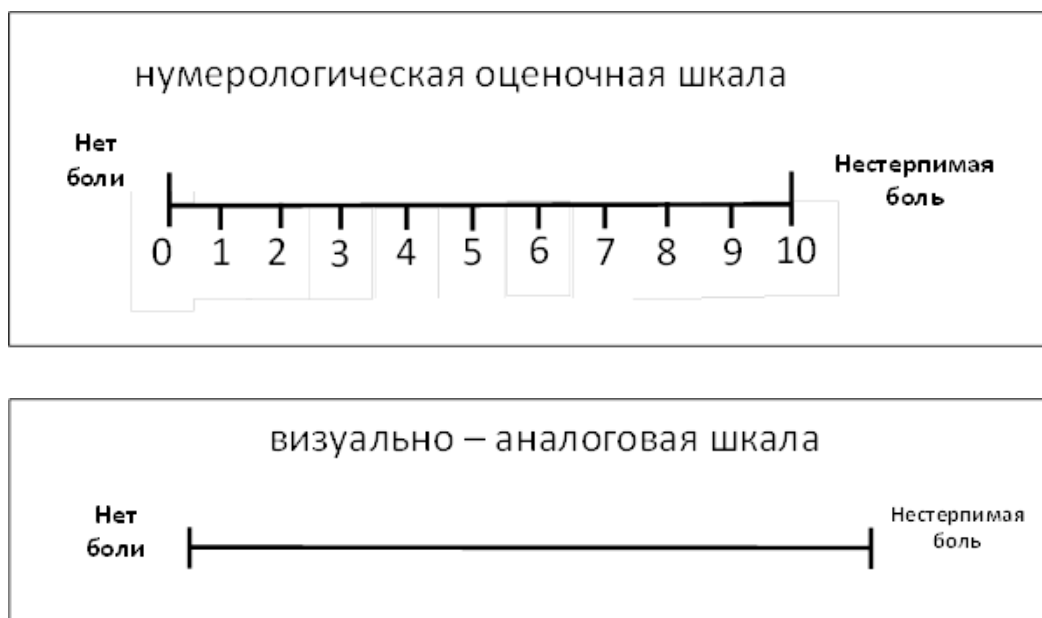
R52.9 – боль неуточненная.

### **Диагностика болевых синдромов**

1. Оценка интенсивности боли должна проводиться врачом или медицинской сестрой при каждом визите и осмотре онкологического больного.
2. Интенсивность боли оценивается по нумерологической оценочной шкале (НОШ) или по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), которая не содержит градуировки (рис. 1). Больному предлагается на шкале отметить свое восприятие боли на шкале (от минимальной до нестерпимой), что позволяет затем количественно выразить оценку в процентах от 0 до 100%.
3. Для более точного диагноза оценку интенсивности боли у пациента проводят отдельно: при движении и в состоянии покоя.

Рисунок 1

#### Шкалы для оценки интенсивности боли



Для получения более полной информации необходимо собрать анамнез боли:

1. число и локализацию очагов боли;
2. длительность предшествующего болевого анамнеза;
3. применяемые анальгетики;
4. эффективность предшествующей терапии боли;
5. влияние боли на физическую активность;
6. влияние боли на продолжительность ночного сна;
7. влияние боли на возможность приема пищи и проч.

Дополнительно следует учитывать и оценивать такие компоненты боли, как страдания и психосоциальные расстройства.

Сопоставив полученные сведения с клинической картиной и данными инструментальных методов обследования, следует определить степень интенсивности боли (слабая, умеренная, сильная).

### **Лечение болевого синдрома**

Принципы терапии онкологической боли, провозглашенные ВОЗ в 1996 г., остаются неизменными и актуальными до сих пор, хотя регулярно проводится обновление эссенциального списка рекомендуемых анальгетиков. Лекарственная терапия опиоидными препаратами является основным методом лечения боли в онкологии. Она проводится в соответствии с пятью принципами:

1. «через рот» – неинвазивно, следует исключить инъекции; пероральный путь введения препаратов является предпочтительным, если пациент может глотать;
2. «по часам» – анальгетики следует назначать регулярно по схеме, не дожидаясь усиления боли;
3. «по восходящей» – дозы анальгетиков подбираются от высоких доз слабых препаратов к низким дозам сильных анальгетиков в соответствии с «лестницей обезболивания ВОЗ» (рис. 2);
4. «индивидуально» – с учетом индивидуальных реакций конкретного пациента, с учетом особенностей его физического состояния;
5. «с вниманием к деталям» – нужно следить за эффективностью препаратов, проводить терапию побочных эффектов.

Исследовательский отдел Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП) в 2012 г. провел научную оценку рекомендаций ВОЗ в части использования опиоидов на основе современных методов доказательной медицины по системе GRADE и опубликовал свои рекомендации под названием «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП)», где были пересмотрены и уточнены некоторые положения фармакотерапии онкологической боли, провозглашенные ВОЗ в 1996 г., но основной ее принцип остался прежним: «Дозы анальгетика подбирается, начиная с высоких доз слабых препаратов, переходя к низким дозам более сильных». ЕАПП внесла изменения в препечень препаратов 2-й ступени, где наряду со слабыми опиоидными препаратами рекомендовано применять сильные опиоидные анальгетики в низких дозах (рис 2).

Рисунок 2

#### **«Лестница обезболивания ВОЗ»**

|  |   |
|--|---|
|  | <p>3-я ступень - сильная боль</p> <p>ВАШ больше 60%</p> <p>сильные опиоиды</p> <p>± адъювантная терапия</p> |
|--|---|

|   |
|---|
| <p>2-я ступень    боль от умеренной до сильной</p> <p>ВАШ 40-60%</p> <p>Слабые опиоиды + ацетаминофен или НПВП</p> <p>Сильные опиоиды в низких дозах + ацетаминофен или НПВП</p> <p>± адъювантная терапия</p> |
| <p>1-я ступень</p> <p>Слабая боль ВАШ 10-30%</p> <p>Ацетаминофен или НПВП ± адъювантная терапия</p>   |

Параллельно с фармакологическими методами обезболивания необходимо использовать в полной мере другие виды терапии, которые способны уменьшить онкологическую боль:

- противоопухолевая лекарственная терапия, введение бисфосфонатов;
- лучевая терапия и др. нефармакологические виды противоопухолевой терапии;
- регионарные методы обезболивания (эпидуральное, интратекальное введение анальгетиков);
- инвазивные нейрохирургические методы (нейроабляция и проч.), при отсутствии эффекта фармакотерапии.

Кроме перечисленных методов терапии боли, всем больным и их близким необходимо оказывать психологическую помощь и поддержку. Правильно выстроенная коммуникативная работа с пациентами значительно улучшает психологический статус больного, нивелирует тревожность, уменьшает страхи и способствует снижению интенсивности боли.

#### Общие принципы терапии онкологической боли.

##### **Ступень 1. Неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия.**

Интенсивность боли оценивается пациентом в пределах 40% по НОШ (ВАШ).

Пациенту следует назначить неопиоидные анальгетики-ацетаминофен или НПВС.

При выборе препарата следует учитывать гепатотоксичность и нефротоксичность, присущие всем неопиоидным анальгетикам, а также гастротоксичность неселективных НПВС, риски со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных НПВС.

Применение препаратов первой линии целесообразно сопровождать адъювантной и симптоматической терапией: блокаторы ионной помпы, кортикостероиды, спазмолитики, бензодиазепины, антигистаминные препараты и др.

##### **Ступень 2. Слабые опиоидные + неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия.**

Пероральный путь введения препаратов является предпочтительным, если пациент может принимать препараты через рот.

Слабые опиоиды используются при умеренно выраженной боли, когда ее интенсивность оценивается пациентом в пределах 40-60 % по НОШ (ВАШ).

Для пациентов со слабой или умеренно выраженной болью, у которых адекватный контроль боли не достигается регулярным пероральным приемом парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), добавление опиоида 2-й степени (например, кодеина или трамадола) принимаемого перорально, может обеспечить достижение эффективного обезболивания без неблагоприятных побочных эффектов. В качестве альтернативы возможно использование низких доз опиоидов 3-й степени (например, морфина или оксикодона).

Трамадол (капсулы, таблетки) для терапии умеренной боли 2-й степени применяется в суточной дозе до 400мг (у лиц старше 75 лет – 300 мг/сут). Разовая доза от 50 мг (в 1 капсуле) до 100 и 200 мг в таблетках ретард (продленного высвобождения до 12 час). Применять его в первое время по мере необходимости (при болях), а затем на регулярной основе. При хорошей переносимости можно назначить дополнительно НПВС, но под контролем возможных побочных эффектов, в сочетании с блокаторами ионной помпы.

Минимальная доза трамадола содержится в комбинированных препаратах на основе трамадола (37,5 мг) и парацетамола (325 мг). Препарат назначается по 1–2 табл., максимально до 8 табл/сут.

Предостережения: трамадол – препарат сложного анальгетического действия:

- является слабым агонистом опиоидных мю-рецепторов, что обуславливает сухость во рту, тошноту, рвоту, метеоризм, боль в животе, повышенное потоотделение, головокружение, головную боль, слабость, повышенную утомляемость, заторможенность и др.;
- блокирует обратный захват норадреналина и серотонина в нейрональных синапсах, в результате чего возможна парадоксальная стимуляция ЦНС: нервность, жажда, тревожность, тремор, спазмы мышц, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нарушения координации и др.

Лекарственные взаимодействия:

- не совместим в одном шприце с растворами диклофенака, индометацина, фенилбутазона, диазепама, флуниразепама, нитроглицерина;
- не рекомендуется назначать одновременно с большими дозами трициклических антидепрессантов;
- усиливает действие препаратов, угнетающих ЦНС, и этанола;
- индукторы микросомального окисления (в т.ч. карбамазепин, барбитураты) уменьшают выраженность анальгезирующего эффекта и длительность действия трамадола.

Элиминация: метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, выводится почками – 94% (25–35% в неизмененном виде)

С учетом генетических особенностей активности цитохрома P450, у 8-10% пациентов трамадол не оказывает обезболивающего эффекта.

При неэффективности или при плохой переносимости трамадола следует назначать отечественный опиоидный препарат в неинвазивной форме (сублингвальные таблетки) пропионилфенилэтоксипиперидин (просидол) по 20 мг под язык. Препарат предназначен для терапии боли от умеренной до сильной.

Альтернативой просидолу являются или сильные опиоидные анальгетики (морфин, оксикодон, в низких дозах, а также ТТС фентанила 12,5 мкг/ч.

Просидол является отечественным препаратом, синтетическим опиоидным агонистом, по силе действия сопоставим с тримеперидином (промедолом). Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта, применяется в виде подъязычных (защечных) таблеток по 20 мг.

Особенности: имеет выраженное спазмолитическое, сосудорасширяющее и умеренное противокашлевое действие, не применяется при стоматите, гингивите и других заболеваниях полости рта. Первые дни приема возможна ортостатическая гипотония; не назначается у детей до 18 лет.

Форма выпуска: в таблетках по 20 мг, которые применяют защежно или под язык. Начальная разовая доза 10–20 мг ( по ½-1 табл) может быть повышена до 30-40 мг.

Эффект обезболивания начинается через 5–10 мин, максимальная суточная доза при терапии умеренной боли - 120мг, при сильной боли максимально разрешенная доза – 240 мг.

Препаратами выбора при умеренной боли являются малые дозы сильных опиоидных анальгетиков. С учетом зарегистрированных в России препаратов можно использовать два таблетированных препарата:

1. морфин сульфат в таблетках или в капсулах продленного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды - 10 мг дважды в сутки (максимально до 30 мг/сут);
2. оксикодон + налоксон в таблетках продленного действия. Доза препарата 2,5 мг/5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Стандартная начальная доза составляет 10 мг/5 мг каждые 12 ч, максимально до 20 мг/сут при умеренной боли.

Если пациент не может рассасывать таблетки просидола в полости рта или проглотить препарат, следует:

1. вводить через зонд содержимое капсулы морфина сульфата в дозе 10 мг, смешивая его с жидкой пищей 1-3 раза в сутки (при наличии гастро- или еюностомы)
2. альтернативой морфину сульфату является применение ТТС фентанила 12,5 мкг/ч
3. альтернативой морфину сульфату является применение ТТС бупренорфина 35 мкг/ч
4. использование морфина гидрохлорида 1% подкожно, дробно по 3- 5 мг 2-4 раза в сутки, суммарно до 10 мг/сут. до тех пор, пока не появится возможность получить неинвазивные препараты.

Перечень препаратов для терапии умеренной боли представлен в таблице 1.

Таблица 1.

**Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли  
(2-я ступень лестницы обезболивания ВОЗ)**

| <b>Препарат</b>     | <b>Лекарственная форма</b>              | <b>Разовая доза</b>                | <b>Суточная доза</b> |
|---------------------|---|------------------------------------|----------------------|
| Трамадол            | Капсулы, таблетки                       | 50 или 100 мг                      | ≤ 400 мг             |
| Просидол            | таблетки защежные                       | 10 или 20 мг                       | ≤ 120 мг             |
| Морфин сульфат      | Таблетки продленного действия           | 10 мг                              | ≤ 30 мг              |
| Морфин сульфат      | Капсулы продленного действия            | 10 мг                              | ≤ 30 мг              |
| Оксикодон+налоксон* | Таблетки продленного действия           | 5 мг/2,5 мг; 10 мг/20 мг           | ≤ 20 мг              |
| ТТС фентанила**     | Трансдермальная терапевтическая система | 12,5 мкг/ч - 1 пластырь на 3 суток | 12,5 мкг/ч           |
| ТТС бупренорфина**  | Трансдермальная терапевтическая система | 35 мкг/ч - 1 пластырь на 3-4 суток | 35 мкг/ч             |

\* Препарат зарегистрирован, поступит в IV квартале 2016 г.

\*\* Препарат зарегистрирован, но временно не поставляется.

В качестве коанальгетиков могут дополнительно применяться кортикостероиды, НПВС, парацетамол, спазмолитики, миорелаксанты (толперизон), антиконвульсанты, антидепрессанты, а также бисфосфонаты (при костных метастазах).

Дополнительно к препаратам 2-й ступени целесообразно назначить симптоматическую терапию, уменьшающую побочные эффекты анальгетиков: блокаторы ионной помпы, бензодиазепины, слабительные, противорвотные, антигистаминные препараты и др.

**Ступень 3. Сильные опиоидные + неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия**

Если интенсивность боли, оцененная по НОШ (ВАШ), превышает 60%, доза трамадола 400 мг/сут в сочетании с НПВП или ацетаминофеном не эффективна, просидол 20 мг (подъязычные табл.) не дает облегчения боли на 4-6 часов, следует начинать терапию сильными опиоидами. Если они были назначены при умеренной боли, нужно повышать дозу препарата до эффективной.

Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий между применяемыми для терапии боли сильными опиоидными анальгетиками: морфином, оксикодоном и гидроморфоном, назначаемыми перорально, и позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию любого из этих трех препаратов в качестве препарата выбора из группы опиоидов 3-й ступени для обезболивания при умеренно выраженной и сильной боли при злокачественных опухолях.

К сильным опиоидам относятся: морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин, гидроморфон, метадон. Из них в России зарегистрированы и поставляются для клинического использования только морфин и оксикодон (таблица 2).

Таблица 2.

Опиоидные анальгетики для терапии сильной боли  
(3-я ступень лестницы обезболивания ВОЗ)

| Препарат            | Лекарственная форма                     | Дозы  | Максимальная суточная доза |
|---------------------|---|---|----------------------------|
| Просидол            | Таблетки защежные                       | 20 или 40 мг                                  | 240 мг                     |
| Морфина сульфат     | Таблетки продленного действия           | 30, 60, 100 мг                                | Нет                        |
| Морфина сульфат     | Капсулы продленного действия            | 30, 60, 100 мг                                | Нет                        |
| Оксикодон+налоксон* | Таблетки продленного действия           | 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг                      | Нет                        |
| ТТС фентанила       | Трансдермальная терапевтическая система | 25; 50; 75; 100 мкг/ч - 1 пластырь на 3 суток | Нет                        |
| ТТС бупренорфина**  | Трансдермальная терапевтическая система | 35; 52,5; 70 мкг/ч - 1 пластырь на 3-4 суток; | 140 мкг/ч                  |

\* Препарат зарегистрирован, поступит в IV кв. 2016г.

\*\*Препарат зарегистрирован, но временно не поставляется

Правила назначения опиоидных анальгетиков на 3-й ступени терапии боли:



Всем больным, которые могут принимать препараты через рот, на первом этапе принято назначать пероральные формы морфина в таблетках, растворе, сиропе и др. неинвазивных формах.

В нашей стране зарегистрированы только пролонгированные формы сильных опиоидов: морфин сульфат в капсулах и в таблетках, а также комбинированный препарат оксикодон + налуксон (таблица 2). Опиоидов короткого действия пока нет, но согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации «План мероприятий ("дорожная карта") «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях» морфин в таблетках короткого действия по 5 и 10 мг будет зарегистрирован и появится в клинической практике в IV кв. 2018 г.

Морфина сульфат в таблетках пролонгированного действия (12 часов) следует принимать независимо от приема пищи, но с достаточным количеством жидкости. Таблетку нельзя делить, ее нужно проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая.

Если масса тела пациента менее 50 кг, разовая доза морфина в таблетках продленного действия должна быть уменьшена до 10-20 мг (суточная 30-40 мг). Стартовая доза морфина сульфата пролонгированного действия при переходе со 2-й ступени (при неэффективности трамадола 400 мг/сут в сочетании с неопиоидными препаратами) составляет 30 мг дважды в сутки или всего 60 мг /сут.

Биодоступность морфина при пероральном приеме составляет 30–50%, поэтому разовая доза морфина сульфата 30 мг пролонгированного действия эквивалентна 10 мг морфина, введенного парентерально, но ее эффект продлен до 12 часов.

При недостаточной эффективности морфина 60 мг/сут его дозу повышают ступенчато, используя дополнительно капсулы или таблетки по 10 мг. Алгоритм повышения дозы препарата представлен в разделе терапия «прорвов боли».

Капсулы морфина сульфата продленного действия полностью аналогичны таблеткам морфина продленного действия, но имеют некоторое преимущество для использования у пациентов, испытывающих трудности при глотании или имеющих гастростому. Содержимое капсул состоит из микрогранул, длительность действия которых составляет 12 часов, поэтому капсулу можно раскрыть, микрогранулы смешать с жидкой пищей и вводить в зонд, а также использовать с мягкой едой.

Терапия морфином сопровождается следующими побочными явлениями: тошнота и рвота, головокружение, сонливость, головная боль первые 5-7 дней, а также повышенная потливость, крапивница, кожный зуд. При длительном приеме – запоры, атония мочевого пузыря, гипогонадизм, иммуносупрессия и др.

При передозировке возникают опасные для жизни дозозависимые расстройства: угнетение сознания и дыхания (брадипноэ), вплоть до коматозного состояния, брадикардия, гипотония, угнетение функции печени и почек.

Оксикодон + налоксон в таблетках продленного действия при сильной боли назначается, начиная с дозы 30-40 мг в сутки.

Препарат содержит два опиоидных препарата: оксикодона гидрохлорид – агонист мю-опиоидных рецепторов и налоксон – антагонист опиоидных рецепторов. Оксикодон после приема внутрь имеет высокую абсолютную биодоступность (87%), около 45% связывается с белками плазмы, оказывает выраженное анальгетическое действие; метаболизируется в кишечнике и печени с образованием активных метаболитов при участии системы цитохрома P450, которые выводятся почками и кишечником.

Налоксона гидрохлорид при приеме внутрь практически не всасывается (биодоступность – менее 3%); метаболизируется в печени; выводится почками. Благодаря локальному конкурентному воздействию на опиоидные рецепторы в кишечнике, налоксон уменьшает выраженность нарушений функций кишечника, типичных при лечении опиоидами (тошнота, запоры).

Разовые дозы препарата оксикодон + налоксон для терапии сильной боли 10 мг/ 5 мг; 20 мг / 10 мг; 40 мг/ 20 мг. Пациентам, которые принимали опиоиды ранее, могут потребоваться более высокие дозы в зависимости от длительности предыдущей терапии.

Доза препарата 2,5 мг/5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 80 мг оксикодона гидрохлорида и 40 мг налоксона гидрохлорида.

#### Трансдермальные терапевтические системы.

Если боль носит постоянный, персистирующий характер, альтернативой пероральным препаратам являются ТТС содержащие сильные опиоидные анальгетики фентанил или бупрнорфин. ТТС являются препаратами первого выбора у пациентов, которые не могут принимать препараты через рот или трансмукозально (защечно или под язык), например, при мукозитах, язвенном или опухолевом поражении слизистой полости рта, у пациентов с гастритом и еюностами.

Согласно анализу проведенных рандомизированных исследований, не было выявлено никаких достоверных различий в эффективности между препаратами для трансдермального применения и другими опиоидами, однако было отмечено превосходство ТТС в отношении риска развития запора и предпочтений пациентов. Это свидетельствует о том, что в некоторых случаях опиоиды в форме ТТС являются удобными и эффективными обезболивающими средствами у пациентов, ранее не получавших опиоиды 3-й степени. Существующие данные

позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию таких препаратов в качестве предпочтительных опиоидов 3-й ступени у некоторых пациентов. Для пациентов, неспособных проглотить препарат, они представляют собой эффективный неинвазивный способ доставки опиоидных анальгетиков.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) фентанила матриксного типа представляет собой полупрозрачный пластырь, в котором действующее вещество фентанил внедрено в проницаемую мембрану с адгезивным слоем. Такой вариант ТТС не содержит жидкой субстанции с опиоидом и позволяет полностью исключить возможность потери или неконтролируемой утечки опиоида из-за повреждения ТТС. Дозирование ТТС фентанила рассчитывается по скорости его всасывания и напрямую зависит от площади пластыря. При необходимости возможна аппликация нескольких пластырей. Доза фентанила может увеличиваться до достижения обезболивающего эффекта (не имеет потолка анальгетического действия).

Дозы для терапии сильной боли: 25; 50, 75 и 100 мкг/ч. Действие одного пластыря ТТС фентанила длится 72 ч (3 сут). Фентанил - самый сильный опиоидный анальгетик, среди препаратов, предназначенных для терапии хронической боли.

Для перевода пациентов с перорального морфина на ТТС фентанила следует использовать таблицу эквивалентных доз опиоидных препаратов (таблица 3).

Таблица 3

Эквивалентные анальгетические дозы опиоидных анальгетиков

| <b>Доза ТТС фентанила мкг/час</b> | <b>Суточная доза перорального морфина</b> |
|-----------------------------------|---|
| 12                                | 30-60                                     |
| 25                                | 60-135                                    |
| 50                                | 135-225                                   |
| 75                                | 225-320                                   |
| 100                               | 315-400                                   |
| 125                               | 400-500                                   |
| 150                               | 500-600                                   |
| 175                               | 585-675                                   |
| 200                               | 675-765                                   |
| 225                               | 765-855                                   |

Пластырь наклеивается на сухую, неповрежденную кожу пациента в верхней половине туловища (например, на груди). Допустима аппликация и на конечностях, если нет явлений лимфостаза или нарушения кровообращения. Перед аппликацией кожу достаточно промыть водой и вытереть насухо, без применения спирта или моющих средств. Повторное применение пластыря на этом участке кожи возможно не ранее, чем через 6 дней. После аппликации ТТС максимум эффекта наступает через 18–24 ч, поэтому, в течение первых суток необходимо

сохранять прежнюю обезболивающую терапию. ТТС нельзя применять для лечения боли в ургентных состояниях, при повышенной температуре тела, при обильном потоотделении.

### **Терапия «прорывов боли»**

Для экстренной терапии при резком усилении боли на фоне приема морфина в пролонгированных формах («прорыв боли») следует назначить морфин быстрого действия. В этом случае разовая доза морфина составляет 10-15% (или 1/6) от суточной дозы препарата. Некоторые специалисты назначают 5-10% суточной дозы. Более поздние исследования показали, что дотационная доза индивидуальна и должна быть определена путем титрования. Среднее время для купирования боли составляет 15 мин после приема морфина быстрого действия.

Если пациент получает морфина сульфат продленного действия в дозе 60 мг дважды в сутки, то суточная доза составит 120 мг, соответственно разовая доза для терапии «прорыва боли» составит 20 мг морфина перорально. Поскольку в России нет пероральной формы морфина быстрого действия, следует перевести 20 мг перорального морфина в парентеральную форму (морфина гидрохлорид 1%). С учетом низкой биодоступности морфина дозу 20 мг следует уменьшить в 2-3 раза, и она составит 6-10 мг.

Таким образом, прорывная боль у пациента, получающего 120 мг морфина сульфата продленного действия, может быть купирована 6–10 мг морфина гидрохлорида 1% введенного парентерально. Предпочтительно введение внутривенно через порт или подкожно.

Если в течении суток больному приходится вводить морфин для терапии «прорыва боли» более, чем 4 раза, то следует постепенно повышать дозу морфина продленного действия.

Пациентам, которые не могут по различным причинам получать обезболивание неинвазивными опиоидными анальгетиками, следует назначать морфин парентерально. Имеющиеся данные позволяют дать три четко обоснованных рекомендации: подкожный путь введения является простым и эффективным способом для введения морфина, диаморфина и гидроморфона, его следует рассматривать в первую очередь в качестве альтернативного способа введения у пациентов, неспособных принимать опиоиды перорально или трансдермальным способом; использование внутривенной инфузии целесообразно в том случае, когда подкожное введение препарата противопоказано (например, в связи с периферическими отеками, нарушениями свертывания крови, нарушениями периферического кровообращения, и необходимостью введения больших объемов и высоких доз); при необходимости быстрого достижения обезболивания должно быть использовано внутривенное введение с титрованием дозы опиоида.

Имеющиеся данные позволяют дать четыре слабо обоснованных рекомендации:

1. внутривенные и подкожные инфузии могут быть использованы для достижения оптимального обезболивания у пациентов с невозможностью достижения адекватной анальгезии при пероральном и трансдермальном применении опиоидов;

2. методика анальгезии, контролируемой пациентом, может быть адаптирована для подкожных и внутривенных инфузий опиоидов у пациентов, способных и желающих самостоятельно контролировать введение доз по требованию;
3. при переходе с перорального применения морфина на его подкожное и внутривенное введение, относительная анальгезирующая активность одинакова для обоих способов введения и находится в пределах от 3:1 до 2:1;
4. ректальное применение опиоидов является эффективным, соответствующие лекарственные формы не всегда доступны или для многих пациентов неприемлемы, поэтому данный способ введения опиоидов следует рассматривать только в качестве второй линии.

### Нейропатическая боль

При наличии у пациента нейропатического болевого синдрома (например, таксан-индуцированная полинейропатия) или нейропатического компонента болевого синдрома необходимо начинать терапию со специальных патогенетических средств, которыми являются:

- антиконвульсанты (преимущественно габапентиноиды: габапентин и прегабалин);
- антидепрессанты;
- лидокаин (местно в виде крема или пластыря).

Перечень препаратов для терапии нейропатической боли представлен в таблице 3.

У большинства онкологических больных нейропатическая боль сочетается в ноцицептивной (соматической или висцеральной), что делает необходимым сочетать опиоидные анальгетики, НПВП и антинейропатические препараты.

При назначении лекарственных средств разных групп следует помнить о перекрестных взаимодействиях и путях элиминации препаратов (таблица 3).

Таблица 3

Препараты для терапии нейропатической боли

| Препарат    | Разовая доза мг                | Суточная доза мг | Элиминация  | Особенности при использовании у онкологических пациентов   |
|-------------|--------------------------------|------------------|---|--|
| Прегабалин  | доза 50;<br>75; 150;<br>300 мг | 300-600          | не подвергается метаболизму в печени, выводится в неизменном виде почками до 98%. | Имеет низкую токсичность, наилучший профиль переносимости, чем другие антиконвульсанты. Может усиливать эффекты этанола и лоразепама с осторожностью назначается при почечной недостаточности, заболеваниях поджелудочной железы |
| Габапентин. | 150–300                        | 900-1800<br>(до  | не подвергается метаболизму в   | возможны (в первые дни приема) головокружение, диарея, двоение в   |

|               |         |                        |   |  |
|---------------|---------|------------------------|---|--|
|               |         | 3600)                  | печени,<br>выводится в<br>неизменном<br>виде почками  | глазах, нарушение речи, сонливость<br><br>антациды (содержащие $Al^{3+}$ и $Mg^{2+}$ )<br>снижают биодоступность на 20%  |
| Окскарбазепин | 150–300 | 900–<br>1800           | подвергается<br>метаболизму в<br>печени с<br>образованием<br>активных<br>метаболитов,<br>которые<br>выводится<br>почками 95%. | высокоэффективен в терапии<br>нейропатической боли<br>орофациальной зоны, имеет<br>меньшую токсичность в сравнении с<br>карбамазепином<br><br>возможны сонливость, головная<br>боль, головокружение, диплопия,<br>тошнота, рвота, чувство усталости, с<br>осторожностью назначается при<br>почечной и печеночной<br>недостаточности.<br><br>окскарбазепин и его метаболиты<br>являются индукторами цитохромов<br>CYP3A4 и CYP3A5, ингибиторами<br>цитохрома CYP2C19, что имеет<br>следствием большое количество<br>лекарственных взаимодействий. |
| Карбамазепин  | 100-200 | 400-600<br><br>до 1600 |   | при длительном приеме возможны<br>лейкопения и агранулоцитоз, имеет<br>самую высокую гепато- и<br>нефротоксичность из всех<br>вышеперечисленных<br>антиконвульсантов. С осторожностью<br>назначается у пациентов пожилого<br>возраста  |
| Амитриптилин  | 10–25   | 10–50<br>до 200 г      | подвергается<br>метаболизму в<br>печени с<br>образованием<br>активных<br>метаболитов,<br>которые<br>выводится<br>почками 80%. | Высокоэффективен, но при<br>длительном приеме возможны<br>лейкопения и агранулоцитоз, имеет<br>самую высокую гепато - и<br>нефротоксичность, кардиотоксичен,<br>гепатотоксичен, нефротоксичен,<br>противопоказан при глаукоме,<br>аденоме предстательной железы и<br>др. Не следует повышать дозу более<br>25–50 мг в сут, не следует назначать<br>одновременно с трамадолом   |

|                         |  |        |   |  |
|-------------------------|--|--------|---|--|
| Венлафаксин             | 37,5   | 70–225 | подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками 87%.   | с осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью<br><br>возможны головокружение, астения, слабость, бессонница, повышенная нервная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи.                                   |
| Дулоксетин.             | 30–60  | 60–120 | подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками      | с осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью<br><br>при первых днях приема возможны тошнота, рвота, головокружение, астения, бессонница, повышенная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи               |
| Лидокаин ТТС (пластырь) | от 1 до 3 пластырей, на больное место на 12 ч с последующим перерывом на 12 ч. |        | не токсичен, не имеет лекарственных взаимодействий, поскольку лидокаин не попадает в системный кровоток | Назначается в качестве препарата первой линии при локальных невропатиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (зонах аллодинии, гипералгезии, патологического зуда и др.).<br><br>не следует проводить аппликацию пластыря на поврежденную поверхность кожи. |

По разным причинам перед смертью боль может становиться «рефрактерной». Решая, что боль становится рефрактерной, клиницист должен осознавать, что дальнейшее применение стандартных подходов не приводит к адекватному обезболиванию, связано с чрезмерными и непереносимыми острыми и хроническими страданиями или вряд ли обеспечит обезбоживание на необходимый период времени. В такой ситуации седация зачастую является единственным методом, способным обеспечить адекватное обезбоживание. Наиболее часто используются опиоиды, нейролептики, бензодиазепины, барбитураты и пропофол. Вне зависимости от используемого препарата (или препаратов) его назначение в первую очередь требует определения дозы, обеспечивающей адекватное обезбоживание, с последующим продолжением терапии для закрепления эффекта.

## **Библиография**

1. Oscar ALC. Cancer Pain: pharmacologic, interventional, and palliative approaches. Saunders Elsevier. 2006. 591 p.:13
2. Paice JA, Bell RF, Kalso EA, Soyynnw OA. Cancer pain: from molecules to suffering. IASP Press. 2010. 354 p.
3. IASP, Pain: Clinical Updates Vol. XX, Issue 2 March 2012. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer <http://www.iasp-pain.org>
4. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain. 2009;13(4):331–8.
5. Jost L, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):257–60
6. Cancer-related Breakthrough Pain. Oxford Pain Management Library. Davies A. Oxford University Press. 2006. 113p.
7. Davies AN., et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain. 2009;13:331–338
8. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22(suppl 6):69–77
9. American Society of Clinical Oncology Chronic Pain Guidelines 2016. [www.asco.org/chronic-pain-guideline](http://www.asco.org/chronic-pain-guideline)
10. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edn. Geneva, WHO. 1996. 70 p.
11. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:58–68
12. Jost L, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):257–60
13. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesic drugs. In: Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, von Gunten C. Textbook of palliative medicine. London: Edward Arnold Publishers; 2006. p. 402–414
14. Инструкция к препарату трамадол на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
15. Davis MP, Glare PA, Hardy J, Quigley C. Opioids in Cancer pain. 2-nd ed. Oxford University Press. 2009. 487 p.
16. Новиков Г.А. Основы паллиативной помощи онкологическим больным с хронической болью: дис. на соискание уч. ст. доктора мед. наук. М. 1994. 224 с.
17. Абузарова Г.Р. Просидол в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных: дисс. на соискание уч. ст. кандидата мед. наук М. 2001. 124 с.
18. Инструкция к препарату пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
19. План мероприятий ("дорожная карта") "Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях" (утв. распоряжением Правительства РФ от 1 июля 2016 г. N 1403-п) <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/788837/#ixzz4GuZYGsOX>



20. Инструкция к препарату морфин сульфат на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
21. Инструкция к препарату таргин (оксикодон + налоксон) на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
22. Инструкция к препарату ТТС фентанила на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
23. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *British Journal of Cancer*. 2001;84:587–593
24. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain*. 2001;91:123–130
25. Freye E, Levy JV, Braun D. Effervescent morphine results in faster relief of breakthrough pain in patients compared to immediate release morphine sulfate tablet. *Pain Practice*. 2007;7:324–331
26. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. IASP, Pain: Clinical Updates. 2012;20(2). <http://www.iasp-pain.org>
27. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 version. *European Journal of Neurology*. 2006;13:1153–69
28. Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;162–73
29. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:239–255
30. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002;94:832–839
31. Fallon M, Hanks G, Cherny N. Principles of control of cancer pain. *BMJ*. 2006;332:1022–1024

## **Профилактика инфекций у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями**

Инфекционные эпизоды – важная часть в течении лимфопролиферативных заболеваний и часто одна из непосредственных причин летальности. Высокий риск развития инфекций связан как с дефектами в базовой противоинойфекционной защите организма, появившимися в процессе развития самих заболеваний, так и с усугубившимися показателями на фоне применения различных технологий терапии (цитостатики, особенно применение лимфоцитотоксических препаратов, глюкокортикостероидов, таргетных препаратов, спленэктомии, лучевой терапии, трансплантации ГСК и др.), обладающих мощным иммуносупрессивным действием. Основные механизмы защиты организма от инфекций изучены достаточно полно, но как они работают при конкретных опухолевых процессах, затрагивающих клетки самой иммунной системы, пока малоизвестно. Изменения чаще затрагивают систему фагоцитов (особенно нейтрофилов), но могут касаться функциональных и количественных свойств В- и Т-лимфоцитов, нередко фиксируется дефицит продукции и качественных свойств антител.

Для развития инфекций у пациентов с ЛПЗ имеют значение как внешние факторы риска (контакты с источниками инфицирования на работе и в быту, работа в условиях повышенной вредности, условия проживания, например, климат), так и внутренние (возраст, сахарный диабет, нутритивный статус, повышенное образование тромбов в сосудистом русле, перенесенные ранее инфекции и существующие хронические инфекционные заболевания и др.). Эти и другие факторы, например, уровень инфекционной безопасности и спектр флоры в отделениях, где проводится терапия, рекомендуется анализировать и, по возможности, ограничивать и компенсировать.

Управление факторами риска развития или реактивации инфекций у пациентов с ЛПЗ предполагает применение:

- мер первичной и вторичной антимикробной профилактики;
- профилактики и коррекции нарушений в противоинойфекционной защите организма;

- мониторинга базового уровня показателей противоинфекционной защиты и уровня инфекционной нагрузки на организм пациента на фоне лечения основного заболевания;
- постоянного анализа дополнительных факторов риска развития инфекций;
- регулярной оценки органов мишеней возможных инфекций.

Современные рекомендации по применению мер по первичной и вторичной профилактике инфекционных осложнений на фоне течения лимфопролиферативных заболеваний предлагают выделение пациентов в группы риска в зависимости от вида опухоли, статуса заболевания в момент проводимого анализа, продолжительности предполагаемой нейтропении, количества проведенных ранее курсов химиотерапии, интенсивности режимов иммуносупрессии, примененных технологий лечения. В таблице 1 изложены основные подходы для ведения противомикробной профилактики у пациентов с ЛПЗ.

Таблица 1. Первичная и вторичная антимикробная профилактика при лимфопролиферативных заболеваниях

Особо значимо в нарушении противоинфекционной защиты организма состояние фагоцитарной системы, особенно нейтрофилов. Количество нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл определяется как нейтропения. Частота и тяжесть инфекций пропорциональна количеству нейтрофилов. Так при количестве нейтрофилов менее 100 в 1 мкл у 10-20% пациентов развиваются особо тяжелые инфекции и значимая септицемия. В таблице 2 представлен спектр «типичной» микробной флоры при нейтропении.

Таблица 2. Спектр «типичной» микробной флоры при нейтропении

Профилактику и коррекцию нарушений противоинфекционной защиты у пациентов с ЛПЗ можно проводить в виде:

- стимуляции активного иммунного ответа (таблица 3);
- Усиления пассивного иммунного ответа (заместительная терапия иммуноглобулинами);
- Стимуляции клеток миелоидного ростка кроветворения.

Таблица 3. График вакцинации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию)

**Рекомендации по стимуляции активного иммунного ответа** изложены в таблице 3, где учтены сроки проведения вакцинации и технологии лечения на фоне которых ее возможно применять. Информация по применению и эффективности этого подхода к профилактике инфекционных осложнений у пациентов ЛПЗ пока немногочисленна.

Общая рекомендация: живые противовирусные вакцины противопоказаны во время лечения полихимиотерапией и ТКМ. Вакцинация в идеале должна проводиться за 2 недели до начала химиотерапии и противопоказана во время лечения и в течение 6 месяцев после химио- и иммунотерапии. Ревакцинация может проводиться через 3 месяца после окончания этих видов лечения.

В таблицах 4 и 5 представлена информация по видам вакцин и календарю профилактических прививок и прививок по эпидпоказаниям, принятых в РФ. В дополнение с учетом особенности противоинфекционной защиты в период после применения ТКМ отдельно приводится график вакцинации после ТКМ (таб. №6)

Таблица 4. Виды вакцин.

Таблица 5. Список вакцин календаря профилактических прививок РФ

Таблица 6. Таблица 6. График вакцинации пациентов после ТКМ (по рекомендациям ACIP\*2014)

**Усиление пассивного иммунитета возможно при заместительной дифференцированной терапии иммуноглобулинами.** Абсолютные показания к введению иммуноглобулинов определены:

- при CMV пневмониях (более подойдет специфический иммуноглобулин);
- При лечении инфекции, вызванной RSV и Parvovirus B19;
- после алло-ТКМ у пациентов с прогрессирующим снижением уровня IgG менее 4 г/л и рецидивирующих эпизодах инфекций.

Виды препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ):

- Стандартные иммуноглобулины ( содержат преимущественно иммуноглобулин класса G)
- Специфические, или гипериммунные:
  1. Неоцитотект – иммуноглобулин G, содержащий не менее 100 Е/мл антител к ЦМВ, содержит Ig A  $\leq 2,5$  мг /мл, Ig M – отсутствует.
  2. Неогепатект - иммуноглобулин G, содержащий не менее 50 МЕ/ мл антител к вирусу гепатита В, IgA  $\leq 2,5$  мг/мл.
  3. Обогащенные иммуноглобулины:  
Пентаглобин – иммуноглобулин, содержащий три класса: IgG- 76%, Ig A- 12% , IgM- 12%

Таким образом, наметился прогресс в понимании основ профилактики инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативных заболеваний. Индивидуальный мониторинг микробных и вирусных нагрузок, состояния противоинфекционной защиты организма, возможность влиять на нее путем различных методов профилактики имеет большое значение для повышения результатов лечения пациентов.

### **Библиография**

1. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Под редакц. В.В. Зверева, Р. М. Хиатова. М. 2014:100-135
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection I.2016
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. 2013: 1-44
4. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009. 47 с.
5. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-ое изд., перераб. и доп. М.: Ви Джи Групп. 2008. 336 с.

6. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под редакц. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: 2013. 180-182, 389-399 с.
7. Morrison VA. ASH Education Book. 2007;1:332-338
8. Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55:197-209
9. Morrison VA, Rai KR, Peterson B, et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: intergroup study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol*. 2001;19:3611-3621
10. Jindra P, Koza V, Boudova L, et al. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder in CLL patients after treatment with fludarabine and cyclophosphamide followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:951-952
11. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, et al. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:649-652
12. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;114:107-110
13. Molteni A, Nosari A, Montillo M, et al. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infection in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Hematologica* 2005;90:1145-1147
14. Chen YK, Hou HA, Chow JM, et al. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy - induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(6):753-759
15. Cullen M, Billingham SN, Gaunt C, et. al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumor and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353:988-998
16. Walsh TJ, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Practice Guidelines of the infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-360
17. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation- a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006;107:1800-1805
18. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (37 thed.). Hyde Park, VT: JebE. Sanford Publishers. 2007
19. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood*. 2002;99:3050-3056
20. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer:2010 update by the infections disease society of America. *Clin infect Dis*. 2011;52:e56-93
21. Rolston KV. The Infection Disease Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S44-48
22. Rubin LG. Anticapsular antibody requirements for protection against experimental *Haemophilus influenzae* type b bacteremia after splenectomy. *Infect Immun*. 1988;56:984-6



23. Hosea SW, Brown EJ, Hamburger MI, Frank MM. Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med*. 1981;304:245–50
24. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–62
25. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816–9
26. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:258–61
27. Ljungman P, Andersson J, Aschan J, et al. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 1993;17:244–7
28. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2000;82:1261–5
29. Mazza JJ, Yale SH, Arrowood JR, et al. Efficacy of the influenza vaccine in patients with malignant lymphoma. *Clin Med Res*. 2005;3:214–20
30. Centkowski P, Brydak L, Machala M, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Immunol*. 2007;27:339–46
31. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev*. 1997;157:73–8
32. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011;96:307–14
33. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011;96:307–14
34. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serological response to influenza A(H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within six months after treatment. *Blood*. 2011;122:1946–53
35. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol*. 2011;186:6044–55
36. Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer*. 1995;3:198–202
37. Levine AM, Overturf GD, Field RF, et al. Use and efficacy of pneumococcal vaccine in patients with Hodgkin disease. *Blood*. 1979;54:1171–5
38. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2007;26:82–7
39. Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med*. 2004;255:664–73

40. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, et al. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine*. 2006;24:75–81
41. Chan CY, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis*. 1996;173:256–8
42. Ammann AJ, Schiffman G, Addiego JE, et al. Immunization of immunosuppressed patients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Rev Infect Dis*. 1981;3(Suppl):S160–7
43. Hammarstrom V, Pauksen K, Bjorkstrand B, et al. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:67–71
44. Yagci M, Acar K, Sucak GT, et al. Hepatitis B virus vaccine in lymphoproliferative disorders: a prospective randomized study evaluating the efficacy of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as a vaccine adjuvant. *Eur J Haematol*. 2007;79:292–6
45. Pullukcu H, Ertem E, Karaca Y, et al. Efficacy of accelerated hepatitis B vaccination program in patients being actively treated for hematologic malignancies. *Int J Infect Dis*. 2008;12:166–70
46. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol*. 2005;130:96–8
47. Takata T, Suzumiya J, Ishikawa T, et al. Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J Clin Exp Hematop*. 2009;49:9–13
48. Pauksen K, Linde A, Hammarstrom V, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as immunomodulating factor together with influenza vaccination in stem cell transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2000;30:342–8
49. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011;96:307–14
50. Справочник практического врача "Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты" под ред. Н.А. Озерецковского, Г.И. Остантина. "Фолиант", С-Пб, 1998.
51. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA*. 2011;305:160-166

## Приложение 1: уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

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

| Степень | Градация  |
|---------|---|
| A       | Достоверные данные о высокой клинической эффективности, настоятельно рекомендуется  |
| B       | Достоверные или убедительные данные об умеренной клинической эффективности, рекомендуется   |
| C       | Недостоверные данные об эффективности, которая не перевешивает риск или недостатки лечения (нежелательные явления, стоимость и т.д.), может применяться как один из вариантов |

## Приложение 2: схемы лекарственного лечения

### Схемы 1 линии терапии лимфом

#### *Лимфома Ходжкина*

##### **ABVD**

- Доксорубицин 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 день

##### **BEACOPP-эскалированный**

- Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-3
- Доксорубицин 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 в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22 день

##### **BEACOPP-14**

- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-3
- Доксорубицин 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 в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов

Лечение возобновляется на 15 день

#### **ЕАСОРР-14**

- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-3
- Доксорубицин 50 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
- 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 в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов

Лечение возобновляется на 15 день

#### ***Схемы лечения детей, больных лимфомой Ходжкина***

##### **ОЕРА**

- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1-15 дни
- Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15
- Этопозид 125 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
- Доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 15

##### **СОРДас**

- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-15
- Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8
- Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 8
- Дакарбазин 250 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-3

#### ***Схемы лечения пожилых больных лимфомой Ходжкина***

##### **ChIVPP**

- Хлорамбуцил 6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-14
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-14
- Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-14

Лечение возобновляется на 29 день

##### **CVPP**

- Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-14
- Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8

- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-14

Лечение возобновляется на 29 день

#### **PVAG**

- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5
- Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1

Лечение возобновляется на 22 день

Вариант с редуцированием доз, если количество лейкоцитов менее  $2 \times 10^9$ /л и тромбоцитов менее  $75 \times 10^9$ /л до 14 дня цикла или лейкопения IV степени по ВОЗ более 4 дней:

- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5
- Винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8
- Доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1

#### **VEPEMB**

- Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-14
- Преднизолон 30 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5
- Этопозид 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 15-19
- Митоксантрон 6 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 15
- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 15

Начало очередного цикла – на 28 день

#### **CVP**

- Циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

### ***Неходжкинские лимфомы***

#### **Монотерапия ритуксимабом**

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

#### **R-CHOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 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 день

#### R-CVP

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, 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 день

#### RB

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

#### R-miniCHOP

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 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 день

#### R-CEPP

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, 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 день

#### R-CEOP

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, 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 день

#### 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 часа после введения метотрексата и далее каждые 6 часов, 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 или 1 все циклы курса
  - или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 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 день

#### R-CNOP

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
  - или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, 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 день

#### R-FC

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
  - или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 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 день

#### **R-FND**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, 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 день

#### **R-FCM**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, 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 день

#### **R-BAC**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2
- Цитарабин 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2, 3

Лечение возобновляется на 29 день

#### **Ri-BVD**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-2
- Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в, день 2

Лечение возобновляется на 29 день

#### **VcR-CAP**

- Ритуксимаб

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11
  - Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1
  - Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь или в/в, дни 1-5
- Лечение возобновляется на 22 день

#### R-MACOP-B

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

#### DA-R-EPOCH

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0, все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0
- Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 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
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

*В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубицин и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:*

- нейтрофилы выше  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты выше  $25 \times 10^9/\text{л}$  – увеличение доз на 25%

- *Нейтрофилы менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  при 1-2 измерениях, тромбоциты выше  $25 \times 10^9/\text{л}$  – сохранение доз предыдущего курса*
- *Нейтрофилы менее  $0,5 \times 10^9$  при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже  $25 \times 10^9/\text{л}$  – редукция доз на 25%*

#### **SC-EPOCH-RR (режим лечения НХЛ у ВИЧ-инфицированных больных):**

- Ритуксимаб
  - $375 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в кап., дни 1, 5
  - или
  - $375 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб  $1400 \text{ мг}$  п/к, дни 1, 5
- Этопозид  $50 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$  в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин  $10 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$  в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин  $0,4 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$  в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид  $750 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в, день 5
- Преднизолон  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ  $300 \text{ мкг}$  подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день.

*Дозу циклофосфамида редуцируют*

- *на 25% при снижении нейтрофилов ниже  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $<25 \times 10^9/\text{л}$  в течение 2-4 дней*
- *на 50% при снижении нейтрофилов ниже  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $<25 \times 10^9/\text{л}$  в течение 5 и более дней.*

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

- Карбоплатин  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в, день 1
- Этопозид  $67 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в, дни 1-3
- Ифосфамид  $1,2 \text{ г}/\text{м}^2$  в/в, дни 1-3
- Дексаметазон  $40 \text{ мг}$  в/в, дни 1-3

Лечение возобновляется на 22 день

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

- Метотрексат  $2 \text{ г}/\text{м}^2$  в/в кап. 6 часов, день 1
- Ифосфамид  $1,5 \text{ г}/\text{м}^2$  в/в кап., дни 2-4
- L-аспарагиназа  $6000 \text{ МЕ}/\text{м}^2$  в/в кап., дни 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
- Этопозид  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в кап., дни 2-4
- Дексаметазон  $40 \text{ мг}$  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  $800 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в, день 1

- Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
- Доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в, дни 2-5
- Цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3
- Метотрексат 300 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение последующих 23 часов), день 10
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 15
- Лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата
- Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов > 1×10<sup>9</sup>/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 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
  - Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
  - Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов > 1×10<sup>9</sup>/л

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1×10<sup>9</sup>/л и уровня тромбоцитов > 75×10<sup>9</sup>/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 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
  - Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
  - Доксорубицин 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 (HMA)
  - 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 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
  - Метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
  - Метотрексат 12 мг интратекально, день 2
  - Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

#### **R-CHOP/R-HAD**

- Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP)

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 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
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-HAD)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1  
или
    - 1400 мг п/к, день 1
  - Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup> (при концентрации креатинина в сыворотке более 150 мкмоль/л и у больных старше 60 лет – 2000 мг/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
  - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

#### **R-CHOP/R-DHAP**

- Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 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
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-DHAP)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1  
или
    - 1400 мг п/к, день 1
  - Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в постоянная инфузия за 24 часа (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на оксалиплатин 120 мг/м<sup>2</sup> за 6 часов)
  - Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, день 2 (всего 2 введения)
  - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

#### **R-MaxiCHOP/R-HAD**

- Циклы 1, 3, 5, (R-MaxiCHOP)

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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 (R-HAD)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 или
    - 1400 мг п/к, день 1
  - Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup> (у больных старше 60 лет – 2 г/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
  - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

#### NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:
  - Группа низкого риска:
    - V – A – B
  - Группа промежуточного риска или высокого риска:
    - V – AA – BB
      - ↓ Рестадирирование
      - • ПР
        - AA – BB (– AA – BB – у больных высокого риска)
      - • Неполный ответ
        - ↓ СС
        - ↓ Рестадирирование 2
        - • ПР или отсутствие опухолевой ткани по данным повторной биопсии
          - AA – BB – СС
        - • Опухолевая ткань по данным повторной биопсии
          - Аутологичная ТГСК
- 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 часов, 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)
  - Доксорубин 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 часов, 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
  - Доксорубин 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 часов, 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 или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков)

## LMB

- Схема лечения:
  - Группа низкого риска
    - **COPAD – COPAD**
  - Группа промежуточного риска
    - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYM #1 – CYM #2 – m1**
  - Группа высокого риска
    - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYVE #1– CYVE #2– m1 – (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) – m2 – m3 – m4**
- COP
  - Циклофосфамид 300 мг/м<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)
- COPADM
  - Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в COPADM #2)
  - Метотрексат 3 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 часов, в группе высоко риска 8 г/м<sup>2</sup> в течение 4 часов, день 1
  - Лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
  - Доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 2
  - Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> (1000 мг/м<sup>2</sup> в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, 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)
- COPAD
  - Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
  - Доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 2
  - Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
  - Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1-6
- CYM
  - Метотрексат 3 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 часов, 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>/сут. непрерывная инфузия, дни 2-6
  - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 2
  - Цитарабин 30 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 6
- CYVE



- Цитарабин  $50 \text{ мг/м}^2$  непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина,  $20^{00}$ - $8^{00}$ ), дни 1-5
- Цитарабин  $3 \text{ г/м}^2$  в/в (в течение 3 часов,  $8^{00}$ - $11^{00}$ ), дни 2-5
- Этопозид  $200 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 2-5 ( $14^{00}$ - $16^{00}$ )
- m1
  - Винкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  (не более 2 мг) в/в, день 1
  - Метотрексат  $3 \text{ г/м}^2$  в/в в течение 3 часов (в группе высокого риска  $8 \text{ г/м}^2$  в течение 4 часов), день 1
  - Лейковорин  $15 \text{ мг/м}^2$  в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
  - Циклофосфамид  $500 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 1, 2
  - Доксорубицин  $60 \text{ мг/м}^2$  в/в, день 2
  - Преднизолон  $60 \text{ мг/м}^2$  внутрь, дни 1-5
  - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг), день 2
- m3 - аналогичен m1, но без высоких доз метотрексата и интратекального введения химиопрепаратов
- m2, m4
  - Этопозид  $150 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 1-3
  - Цитарабин  $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$  непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1-5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$  и уровня тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  без поддержки Г-КСФ

Интервал между курсами поддерживающей терапии (m1-m4) – 28 дней

#### ЛБ-М-04

- Схема лечения: предфаза – А – С – А – С
- Предфаза
  - Циклофосфамид  $200 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 1-5
  - Дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 1-5
- Блок А
  - Ифосфамид  $800 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 1-5
  - Метотрексат  $1,5 \text{ г/м}^2$  в/в (в течение 12 часов), день 1
  - Винкристин 2 мг в/в, день 1
  - Доксорубицин  $50 \text{ мг/м}^2$  в/в, день 3
  - Цитарабин  $150 \text{ мг/м}^2$  в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
  - Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 4-5
  - Дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 1-5
- Блок С
  - Метотрексат  $1,5 \text{ г/м}^2$  в/в (в течение 12 часов), день 1
  - Винбластин  $5 \text{ мг/м}^2$  в/в, день 1
  - Цитарабин  $2 \text{ г/м}^2$  в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
  - Этопозид  $150 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 3-5
  - Дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 1-5

Профилактику нейтролейкемии проводят в 1 день предфазы и в 1 день каждого блока в виде интратекального введения химиопрепаратов:

- Цитарабин 30 мг
- Метотрексат 15 мг
- Преднизолон 30 мг

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения) в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

### **Схемы лечения первичных лимфом ЦНС**

#### **Монотерапия метотрексатом**

- Метотрексат 8000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в течение 4 ч  
Возобновление лечения на 15 день, всего 8 циклов

или

- Метотрексат 3500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап.  
Возобновление лечения на 22 день, всего 4 цикла, с последующей лучевой терапией

#### **R-MPV**

- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Метотрексат 3500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2
  - Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 2
  - Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-7 (циклы 1, 3, 5)
- Возобновление лечения на 15 день

#### **MT-R**

- Метотрексат 8000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в течение 4 ч, день 1
  - Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 3
  - Темозоломид 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 7-11
- Возобновление лечения на 15 день

#### **МАТ**

- Метотрексат 3500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 2-3
  - Тиотепа 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 4
- Возобновление лечения на 22 день

### **Схемы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом:**

#### **Схемы для пациентов, кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК**

#### **IGEV**

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5

- Ифосфамид 2000 мг/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

#### **GIDOX**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 (с уромитексаном)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

#### **DHAP**

- 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>/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2000 мг/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**

- Вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2

#### **VBR**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла  
или

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
  - 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 день
- Всего 5 курсов

**GEM-P**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15
  - Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 15
  - Метилпреднизолон 1000 мг в/в кап., дни 1-5
- Лечение возобновляется на 29 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 3000 мг/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 день

**Схемы для пациентов, не кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК****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 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 120 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, 1 день
- 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

#### **PERC**

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

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$ , и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.

#### ***Дополнительные терапевтические опции для рефрактерной КЛХ***

##### **Монотерапия бендамустином**

- Бендамустин 70-90 мг/м<sup>2</sup> в виде 30-минутной внутривенной инфузии, дни 1-2

Лечение возобновляется на 29 день

Всего 6 циклов.

##### **Монотерапия брентуксимаба ведотином**

- Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии

Введения повторяются каждые 3 недели.

Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

У больных, не кандидатов на ВХТ с аутоТГСК при достижении стабилизации или при положительной динамике заболевания лечение продолжают до 8, но не более 16 циклов (в последнем случае длительность лечения приблизительно 1 год).

### ***Дополнительные терапевтические опции для рецидивов и рефрактерных форм ФЛ***

#### **Монотерапия обинутузумабом**

- Индукция
  - Обинутузумаб 1000 мг в/в, дни 1, 8, 15 (цикл 1), далее – день 1 (циклы 2-6)  
Лечение возобновляется на 29 день
- Поддерживающая терапия
  - Обинутузумаб 1000 мг в/в, каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания

#### **Монотерапия бендамустином**

- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день, до 6 циклов

### ***Дополнительные терапевтические опции для рецидивов и рефрактерных форм ЛКМ***

#### **Монотерапия ибрутинибом**

- Ибрутиниб 560 мг в сутки внутрь (4 капсулы). Принимается через 2 часа после и за 1 час до приема пищи. Запивается стаканом воды. 4 капсулы принимаются вместе. При возникновении осложнений лучше временно снижать дозу препарата, а не отменять его целиком. При необходимости отмены препарата следует его возобновить в течение 7 дней

### **Хронический лимфолейкоз**

#### ***Монотерапия***

#### **Монотерапия хлорамбуцилом – курсовой формат**

- Хлорамбуцил 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

#### **Монотерапия хлорамбуцилом – постоянный формат**

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

#### **Монотерапия бендамустином**

- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1,2

Лечение возобновляется на 29 день

**Монотерапия ибрутинибом**

- Ибрутиниб 420 мг/сут (три капсулы) внутрь, 1 раз в день, до прогрессирования или непереносимой токсичности

**Монотерапия офатумумабом**

- В 1 день офатумумаб вводится в дозе 300 мг. Все остальные введения осуществляют в дозе 2000 мг. Сначала препарат вводится 1 раз в неделю на протяжении 8 недель (8 введений в дозе 2000 мг), затем 1 раз в месяц, всего 4 раза. Общее число введений офатумумаба – 15.

**Монотерапия алемтузумабом**

- Алемтузумаб 30 мг п/к 3 раза в неделю, 12-18 недель

**Полихимиотерапия****FCR внутривенный**

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/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 день

**FCR пероральный**

- Ритуксимаб 1 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 день

**FCR-Lite**

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 5
- 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 день

**R-FCM**

- Ритуксимаб 1 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 день

**RB**

- Ритуксимаб 1 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 29 день

**ChI-R**

- Ритуксимаб 1 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 день

**ChI-G**

- Обинутузумаб 1000 мг в/в, дни 1(100 мг в течение 4 часов)-2(900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2-6)
- Хлорамбуцил 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15

Лечение возобновляется на 29 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 день

Проводят 3 курса

**FBR**

- Флударабин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2-4 (первый цикл), далее – дни 1-3
- Бендамустин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3 (после флударабина)
- Ритуксимаб 1 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 день

**R-CD**

- Ритуксимаб 1 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 день

**R-CHOP**

- Ритуксимаб 1 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
- Доксорубицин 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 день

### **Волосатоклеточный лейкоз**

#### **Интерферон-α**

- Интерферон-α 3 млн МЕ п/к x 3 раза в неделю
  - При глубокой лейкопении – интерферон-α 1 млн МЕ п/к x 2-3 раза в неделю.
  - При отсутствии лейкопении и удовлетворительной переносимости возможно назначение интерферона-α 3 млн МЕ п/к ежедневно.

#### **Кладрибин**

- Стандартные режимы применения кладрибина:
  - 0,1 мг/кг/сут п/к x 7 дней подкожно или
  - 0,14 мг/кг/сут x 5 дней подкожно.
- Возможно введение кладрибина в виде постоянной или двухчасовой инфузии
- Вариант режима применения кладрибина при проведении курса у больного с глубокой нейтропенией:
  - 0,14 мг/кг/день x 1 раз в неделю x 6 недель в виде подкожной инъекции или двухчасовой внутривенной инфузии.

#### **Кладрибин + ритуксимаб (CR)**

- Кладрибин в одном из указанных режимов
- Ритуксимаб 4-8 введений с интервалом от 1 нед. до 3 мес.
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб 1400 мг п/к или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап.

### **Множественная миелома**

#### ***Схемы лечения первичных больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию***

#### **VMP**

- 1-4 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 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 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 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 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 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 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 день

**VCP** (для больных множественной миеломой 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 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 день

Проводят до достижения фазы плато

**МР (4-дневная)**

- Мелфалан 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 43 день

Проводят до достижения фазы плато

**СР**

- Циклофосфамид 200 мг в/м ежедневно или 400 мг в/м через день под контролем показателей крови. Прервать при нейтрофилах < 1х10<sup>9</sup>/л, тромбоцитах < 75х10<sup>9</sup>/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 день после восстановления показателей крови.

**ВР**

- Бендамустин 150 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 2
- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

**Монотерапия дексаметазоном**

- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4, 9-12, 17-20

Лечение возобновляется на 29-35 день

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

**PAD**

- Бортезомиб 1,3 мг/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 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 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 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4 или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

***Схемы лечения рецидивов***

**Монотерапия бортезомибом**

- 1-8 курсы:
  - Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11

Лечение возобновляется на 22 день

- 9-11 курсы:
  - Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 36 день

**Vel+PLD**

- Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Липосомальный доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 4

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 8 курсов

**VCD с непрерывным приемом циклофосфида**

- 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 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 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 день

Проводят 9 курсов

**RD**

- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, 1-4 циклы – дни 1-4, 9-12, 17-20, далее – только дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

**RD модифицированный**

- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, 1-4 циклы – дни 1-4, 15-18, далее – только дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

#### **Rd**

- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 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 день

#### **RVD**

- 1-4 Курсы
  - Леналидомид 15 мг внутрь, дни 1-14
  - Бортезомиб 1,0 мг/м<sup>2</sup> подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
  - Дексаметазон 40/20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

- 5-8 курсы
  - Леналидомид 15 мг внутрь, дни 1-14
  - Бортезомиб 1,0 мг/м<sup>2</sup> подкожно или в/в, дни 1, 4, 8, 11
  - Дексаметазон 20/10 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

#### **RAD**

33. Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
34. Доксорубин 9 мг/м<sup>2</sup> в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1-4
35. Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь в дни 1-4, 17-20

Лечение возобновляется на 29 день

#### **RCD**

36. Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
37. Циклофосфамид 600 мг внутрь в дни 1,8
38. Дексаметазон 20 мг внутривенно или внутрь в дни 1-4, 8-11

Лечение возобновляется на 29 день

#### **RCP**

39. Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
40. Циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> внутрь в дни 1, 8, 15
41. Преднизолон 100 мг внутрь через день

Лечение возобновляется на 29 день

#### **BP**

- Бендамустин 60-100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Преднизолон 1 мг/кг внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

#### **BBD**

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

Лечение возобновляется на 29 день

#### **BRD**

- Бендамустин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Леналидомид 10 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

#### **Pom+dex**

- Помалидомид 4 мг внутрь, дни 1-4
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

#### **Карфилзомиб**

- Карфилзомиб 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2, далее в дозе 27 мг/м<sup>2</sup>, дни 8, 9, 15, 16 только в 1-ом цикле, в дозе 27 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 в циклах 2-12. Начиная с цикла 13 в дозе 27 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 2, 15, 16

Лечение возобновляется на 29 день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

#### **KRd**

- Карфилзомиб 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2, далее в дозе 27 мг/м<sup>2</sup>, дни 8, 9, 15, 16 только в 1-ом цикле, в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 в циклах 2-12. Начиная с цикла 13 в дозе 27 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2, 15, 16. Карфилзомиб вводится по 18 цикл включительно.
- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

#### **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 день

#### **VBAP**

- 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)
- Доксорубицин 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 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 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 день

#### **ДСЕР**

- 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 дня до восстановления уровня нейтрофилов

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

#### **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
- Доксорубицин 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  $1 \times 10^9/\text{л}$  до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется при полном восстановлении показателей крови на 29-36 дни

### **Макроглобулинемия Вальденстрема**

#### **Монотерапия ритуксимабом**

- Ритуксимаб  $375 \text{ мг/м}^2$  в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

Курс повторяют через 12 недель

#### **BR**

- Бортезомиб  $1,6 \text{ мг/м}^2$  п/к или в/в, дни 1, 8, 15
- Ритуксимаб
  - $375 \text{ мг/м}^2$  в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб  $1400 \text{ мг}$  п/к, дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 циклах  
или
  - $375 \text{ мг/м}^2$  в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 циклах

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 6 циклов

#### **BDR**

- Бортезомиб  $1,3 \text{ мг/м}^2$  п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон  $40 \text{ мг}$  в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Ритуксимаб
  - $375 \text{ мг/м}^2$  в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб  $1400 \text{ мг}$  п/к, день 11  
или
  - $375 \text{ мг/м}^2$  в/в кап., день 11 все циклы курса

Лечение возобновляется на 22 день (первые 4 цикла), далее проводится 1 раз в 12 недель (дополнительно 4 цикла)

#### **RCD**

- Ритуксимаб
  - $375 \text{ мг/м}^2$  в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб  $1400 \text{ мг}$  п/к, день 1  
или
  - $375 \text{ мг/м}^2$  в/в кап., день 1 все циклы курса
- Циклофосфамид  $100 \text{ мг/м}^2$  внутрь 2 раза в день, дни 1-5
- Дексаметазон  $20 \text{ мг}$  в/в, день 1

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 6 циклов

#### **CPR**

- 6. Ритуксимаб



- а. 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1  
или
- б. 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 все циклы курса
- 7. Циклофосфамид 1 г/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- 8. Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 6-8 циклов

#### **Монотерапия ибрутинибом**

- Ибрутиниб 420 мг в день внутрь до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности.

#### **Бендамустин + ритуксимаб**

- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 все циклы курса

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 4-6 циклов

#### **Монотерапия флударабином**

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

Лечение возобновляется на 29 день

Циклов 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 день, проводят 4-6 циклов

#### **Монотерапия кладрибином**

- Кладрибин 0,1 мг/кг в/в, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 2 курса

#### **Кладрибин + ритуксимаб**

- Кладрибин 0,1 мг/кг в/в, дни 1-5
- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 все циклы курса

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 4 цикла

#### **Монотерапия хлорамбуцилом**

- Хлорамбуцил 0,1 мг/кг внутрь длительно под контролем клинического анализа крови до фазы плато

#### **Хлорамбуцил + преднизолон**

- Хлорамбуцил 6-8 мг внутрь, дни 1-7
- Преднизолон 50 мг внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29-43 дни

#### **Режимы антихеликобактерной терапии (для лечения MALT-лимфомы желудка)<sup>21</sup>**

##### ***Первая линия антихеликобактерной терапии***

- Ингибитор протоновой помпы<sup>22</sup>
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 14 дней

- Висмута трикалия дицитрат 120 мг х 2 раза
- Ингибитор протоновой помпы<sup>19</sup>
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 14 дней

- Висмута трикалия дицитрат 120 мг х 2 раза
- Ингибитор протоновой помпы<sup>19</sup>
- Тетрациклин 500 мг х 2 раза (х 4 раза во второй линии)
- Метронидазол 500 мг х 3 раза

Продолжительность лечения 10-14 дней (может применяться во 2 линии, если не применялась ранее)

- Ингибитор протоновой помпы<sup>19</sup>
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

5 дней

---

<sup>21</sup> Выбор режима антихеликобактерной терапии должен быть основан на рекомендациях консенсуса Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г.

<sup>22</sup> Ингибиторы протоновой помпы:

- Рабепразол 20 мг х 2 раза
- Омепразол 20 мг х 2 раза
- Эзомепразол 20 мг х 2 раза
- Лансопразол 30 мг х 2 раза
- Пантопразол 40 мг х 2 раза

+

- Ингибитор протоновой помпы<sup>19</sup>
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Тинидазол 500 мг х 2 раза

5 дней (может применяться во 2 линии, если не применялась ранее)

### ***Вторая линия антихеликобактерной терапии***

- Ингибитор протоновой помпы<sup>19</sup>
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза
- Фуразолидон 200 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 10 дней

- Ингибитор протоновой помпы<sup>19</sup>
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза
- Тетрациклин 500 мг х 4 раза

Продолжительность лечения 10 дней (если ранее не применялась классическая квадротерапия)

### **Режимы кондиционирования при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

#### ***При аутологичной ТГСК***

##### **BEAM**

- BCNU 300 мг/м<sup>2</sup>, день -6,
- Этопозид 100-200 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, дни с -5 до -2
- Цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup>, дни с -5 до -2
- Мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>, день -1

##### **CBV**

- BCNU 300 мг/м<sup>2</sup>, день -6
- Этопозид 100-200 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, дни с -5 до -2
- Циклофосфан 1200 -1800 мг/м<sup>2</sup>/сут, дни с -5 до -2

##### **Вu/Су**

- Бусульфан 4 мг/кг/сут за 4 приема, дни с -7 до -4
- Циклофосфамид 60 мг/кг/сут, дни -3 и -2.

#### ***При аллогенной ТГСК.***

##### **Flu/Mel**

- Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>/сут, дни с -7 до -3
- Мелфалан 70 мг/м<sup>2</sup>, дни -2, -1

**Flu/Bu**

- Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>/сут , дни с -9 до -5
- Бусульфан 2 мг/кг/сут, дни с -6 до -3

**Flu/Cy**

- Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>/сут , дни с -7 до -3
- Циклофосфамид 60 мг/кг/ сут, дни -2, -1

**Flu/Bu/ТТ**

- Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>/сут , дни с -7 до -3
- Бусульфан 2 мг/кг/сут, дни с -6 до -3
- Тиотепа 5 мг/м<sup>2</sup>, день -2

**Flu/TBI**

- Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>/сут, дни --4, -3, -2
- Тотальное облучение тела 2 Гр, день 0