

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «30» января 2023 года
Протокол №178

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МАНТИЙНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С 83.0	Диффузная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
		40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
		40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
		40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
		40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
		40.30	Локальное иссечение лимфоузла
		40.11	Биопсия лимфатической структуры
		86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
		41.50	Полная спленэктомия

МКБ-11*	
Код	Название
2A85.5	Лимфома из клеток мантии

*NB! *Использование после разрешения к применению в РК.*

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр 2022 г).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АллоТКМ	–	Аллогенная трансплантация костного мозга
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза
АутоТГСК		Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АутоТКМ	–	Аутологичная трансплантация костного мозга
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
БСВ		Бес событийная выживаемость
ВДХТ		Высокодозная химиотерапия
ВОЗ		Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	–	Гаммаглутамилтранспептидаза
Гр	–	Грей
ГСК	–	Гемопозитические стволовые клетки
Г-КСФ	–	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Ед	–	Единица измерения
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ИФА	–	Иммунноферментный анализ
ИФТ	–	Иммунофенотипирование
ИХЛ	–	Иммуноемиллюминисценция
ИГХ	–	Иммуногистохимия
КП	–	Клинический протокол
ЛКМ	–	Лимфома из клеток мантии
ЛКМЗ	–	Лимфома из клеток мантийной зоны
КТ	–	Компьютерная томография
КЩС	–	Кислотно-щелочное состояние
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛТ	–	Лучевая терапия
ЛПЗ	–	Лимфопролиферативное заболевание
Мг	–	Миллиграмм
МЕ	–	Международная единица
МИПИ _c		Комбинированный биологический индекс международного прогностического индекса
МКБ	–	Международная классификация болезней
МКЛ		Мантийноклеточная лимфома
Мл	–	Миллилитр
МНО	–	Международное нормализованное отношение
МРБ (МОБ)	–	Минимальная Резидуальная болезнь (минимальная остаточная болезнь)
ОАК	–	Общий анализ крови
ОБП	–	Органы брюшной полости
ОВ		Общая выживаемость
ОГК	–	Органы грудной клетки
ПХТ	–	Полихимиотерапия
ОМТ	–	Органов малого таза
ПО	–	Полный ответ
ПР	–	Прогрессия
ПЦР	–	Полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	–	Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная

		томография
ПВ	–	Протромбиновое время
ПТИ	–	Протромбиновый индекс
ПХТ	–	Полихимиотерапия
РКИ	–	Рандомизированное клиническое исследование
СМЖ	–	Спинно-мозговая жидкость
СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
ССС	–	Сердечно-сосудистая система
СТ	–	Стабилизация
СРБ	–	С-реактивный белок
СЗП	–	Свежезамороженная плазма
ТГСК	–	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	–	Трансплантация костного мозга
УД	–	Уровень доказательности
УЗДГ	–	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
ФГДС	–	Фиброгастродуоденоскопия
ФДГ	–	Фтордезоксиглюкоза
ХТ	–	Химиотерапия
ЦНС	–	Центральная нервная система
ЧО	–	Частичный ответ
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭХО-КГ	–	Эхокардиография
ХГЧ	–	Хорионгонадотропин человека
ЯМРТ	–	Ядерно-магнитная резонансная томография
Ara-C	–	Цитарабин
CD	–	Кластер дифференцировки
c-MYC		Протоонкогенный белок Myc
EBMT	–	European Group for blood and Marrow
ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization
HLA	–	Система лейкоцитарных антигенов человека
IPS	–	International prognostic score
MIPI	–	Mantle cell lymphoma International Prognostic Index
NGS		HLA-типирование методом секвенирования
PICC		Центральный венозный катетер из периферического доступа
ProBNP	–	Мозговой натрийуретический гормон
R		Ритуксимаб
TRM	–	Treatment-related mortality

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, онкологи, гематологи, акушер-гинеколог.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Уровень доказательности	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

1.7 Определение: Мантийноклеточная лимфома или лимфома из клеток мантийной зоны — В-клеточная опухоль, цитогенетически характеризующаяся транслокацией t(11;14)(q13;q32) или ее редкими вариантами t(2;11)(p11;q13) и t(11;22)(q13;q11), приводящими к перестройке протоонкогена CCND1 (BCL1, PRAD1) в локусы генов легких цепей иммуноглобулинов (менее 1% случаев) [1].

NB! МКЛ составляет около 3–10 % всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, М: Ж/ 2:1). [2]. Экстранодальные локализации при МКЛ: желудочно-кишечный тракт (лимфоматозные полипы ЖКТ), мочеполовая система, легкие, мягкие ткани головы и шеи, периорбитальные ткани глаза и поражение центральной нервной системы

1.8 Классификация

Клинические формы МКЛ¹: [3]

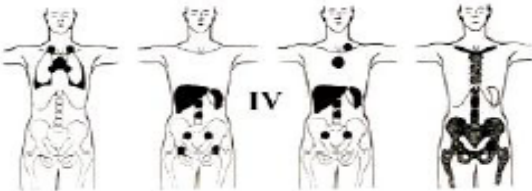
- Индолентная МКЛ²;
- Классическая (симптомная)³.

Морфологические варианты МКЛ: [6]

- Классический;
- Бластоидный;
- Плеоморфный.

Для стадирования МКЛ используется классификация Ann-Arbor[7], как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопролиферативных заболеваний. Однако, из-за высокой частоты вовлечения периферической крови и костного мозга стадирование по Ann-Arbor не имеет прогностического значения. Кроме определения стадии заболевания согласно классификации Ann Arbor, необходимо определение группы риска согласно международному прогностическому индексу.

Система стадирования Ann-Arbor в модификации Cotswold[3]:

Стадия	Вовлеченные области/органы, другие симптомы			
I	Одна группа лимфоузлов			
II	Множественные группы лимфоузлов по одну сторону диафрагмы			
III	Множественные группы лимфоузлов по обе стороны от диафрагмы или лимфоузлов выше диафрагмы и селезенки			
IV	Диссеминированное вовлечение одного или более экстралимфатических органов (Р– легкие; Н– печень; М – костный мозг)с или без вовлечения лимфоузлов			
X	Bulky> 10 см			
E	Один не лимфоидный орган или локализованный экстралимфатический участок			
S	Вовлечение селезенки			
A/B	В-симптомы: потеря более 10% массы тела за последние 6 месяцев до установления диагноза, необъяснимая лихорадка, профузная ночная потливость			
Количество вовлеченных лимфатических областей может указываться арабскими цифрами после стадии. Например, II ₃				

Критерии вовлеченности (по D.Cheson соавт. в модификации) [4]:

Локализация	Клинические признаки вовлечения	ПЭТ позитивность	Исследование	Лабораторно-инструментальные признаки вовлечения
Лимфоузлы	Пальпируются	+	ПЭТ/КТ	Повышение накопления ФДГ
		-	КТ, УЗИ	Необъяснимое увеличение лимфоузлов
Селезенка	Пальпируется	+	ПЭТ/КТ	Диффузное накопление, солитарное

				образование, милиарные очаги, узелки
		-	КТ, УЗИ	Длинник более 13 см, образования, узелки
Печень	Пальпируется	+	ПЭТ/КТ	Диффузное накопление, образования
		-	КТ, УЗИ	Узелки
ЦНС	Общемозговая симптоматика	-	КТ	Образования
		-	ЯМРТ	Инфильтрация мягкой мозговой оболочки, образования
			Исследование СМЖ	Цитоз по данным цитологического исследования, проточной цитометрии
Прочее (в т.ч. кожа, легкие, ЖКТ, кости, костный мозг)	В зависимости от локализации	-	ПЭТ/КТ	Накопление ФДГ
		-	Биопсия	Выявление специфической инфильтрации

- Выявляется патогенетическая транслокация t(11;14)(q13;q32), ведущая к нарушению регуляции клеточного цикла и гиперэкспрессии ядерного белка циклинаD1. Следовательно термин «мантийноклеточная лимфома» является собирательным понятием, объединяющая группу В-клеточных опухолей, с транслокацией или амплификацией локуса 11q13. [3].
- Редкая индолентная форма с характерным длительным течением, отсутствием В-симптомов. При исследовании концентрация сывороточной ЛДГ и В₂ микроглобулина — в пределах нормы. Лимфаденопатия не более 3 см, размер селезенки не более 20 см. Максимальное значение стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата (SUV) по данным ПЭТ<6. Эта форма ЛКМ сопровождается отсутствием комплексного кариотипа, экспрессии SOX11, низкой пролиферативной активностью (Ki-67

≤30%), перестройкой гена с-МYC, отсутствием мутации TP53 и NOTCH 1/2. Индолентная форма, как правило, трансформируется в агрессивные варианты, с мутацией гена TP53. [4] Частота верификации локальной стадии (I-II) ЛКМ составляет 1-3%.

- Для классической формы характерно агрессивное течение, наличием В-симптомов и распространенной стадией уже при диагностике (III—IV по Ann-Arbor). Выявляются поражение костного мозга с лейкемизацией у 50% больных. Чаще всего определяются бластоидный и плеоморфный варианты морфологической картины, а также диффузный тип роста. При исследовании определяется высокая активность ЛДГ, концентрация В-микроглобулина выше нормальных показателей, высокой ядерной экспрессией SOX11. Индекс пролиферативной активности, $\geq 30\%$, в ряде случаев выявляется мутации TP53 и NOTCH1/2 и перестройки гена с-MYC. [5]

Стратификация группы риска

Международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии применяется для оценки прогноза по клиническим показателям. Существуют модификации MIPI - упрощенный индекс sMIPI или комбинированный индекс, учитывающий дополнительно, экспрессию Ki-67 – MIPIc. [8]

Группа риска	5-ти летняя медиана общей выживаемости, в месяцах
Низкий риск	60
Промежуточный риск	51
Высокий риск	29

Упрощенный вариант международного прогностического индекса для лимфомы из клеток мантии sMIPI.

Баллы	Возраст	ECOG	ЛДГ (от нормы)	Лейкоциты, 10 ⁹ /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	-	$\geq 1,50$	$\geq 15,000$
Низкий риск – 0-3 балла, промежуточный риск – 4-5 баллов, высокий риск – 6-11 баллов				

Комбинированный биологический индекс для лимфомы из клеток мантии MIPIc¹[10]

Группа риска по MIPI	Индекс пролиферативной активности Ki-67	Группа риска по MIPIc
Низкий риск (0)	<30%	Низкий риск (0)
Низкий риск (0)	$\geq 30\%$	Низкий промежуточный риск (1)

Промежуточный риск (1)	<30%	Низкий промежуточный риск (1)
Промежуточный риск (1)	≥30%	Высокий промежуточный риск (2)
Высокий риск (2)	<30%	Высокий промежуточный риск (2)
Высокий риск (2)	≥30%	Высокий риск (3)

¹МІРІ_c позволяет исключить включение молодых пациентов с бластоидным вариантом МКЛ в группу низкого риска.

Другими независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания, высокий (Ki-67 >30 %) пролиферативный индекс, делеции и мутации TP53, а также высокий уровень β-2 микроглобулина. [9]

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии:

Диагноз должен быть установлен на основании исследования хирургически удаленного (резекция) лимфоузла или участка экстранодального поражения, при этом количество материала должно быть достаточным для фиксации в формалине и приготовления парафиновых блоков. Обязательно выполнение иммуногистохимического исследования.

Решающее значение для верификации диагноза лимфомы являются гистологическое и **иммуногистохимическое исследование**.

Дополнительные методы необходимы для определения распространенности опухолевого процесса и стратификации пациентов по группам риска. [3]

Для адекватной диагностики панель ИГХ для МКЛ должна включать: CD3 +, CD20+, CD5+, CyclinD1, CD10+/-, CD21+, CD43+, CD23+/-, BCL2, BCL6, TP53, SOX11, Ki67, MYC с или без анализа маркеров клеточной поверхности методом проточной цитометрии: kappa/ lambda, CD23, CD5, CD19, CD10, CD20. [9]

Жалобы и анамнез:

- увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное);
- кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения;
- отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены; тяжесть в левом подреберье – за счет увеличения селезенки;
- кожный зуд, преимущественно в области увеличенных лимфоузлов, реже – по всему телу;
- повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время;
- снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев);
- общая слабость, повышенная утомляемость;
- усиленное потоотделение, особенно в ночное время

Физикальное обследование

- определяется цвет кожных покровов (возможна бледность);
- при кожном зуде на коже могут быть следы расчесов;
- при пальпации определяется увеличение лимфоузлов;
- при перкуссии – возможно увеличение селезенки;
- пульс может быть учащенным, а артериальное давление – сниженным.

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: ОАК может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный лейкоцитоз. Часто отмечается ускорение СОЭ до значительных цифр. Анемия наблюдается редко и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком.
- Биохимический анализ крови – лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевая кислота, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов.
- Гистологическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- Иммуногистохимическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- Гистологическое исследование гребня подвздошной кости - обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В случае первичного поражения костного мозга, трепанобиопсия должна выполняться в рестадировании и при завершении терапии. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата. В случае изначального поражения костного мозга гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) проводится при рестадировании.
- Молекулярно-цитогенетическое исследование - использование метода FISH, при отсутствии гистологических признаков для определения вовлечения костного мозга, проточной цитофлуориметрии или определение В-клеточной клональности методом ПЦР на основании анализа реарранжировок генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.
- Анализ СМЖ - при наличии показаний (бластоидный вариант + гиперлейкоцитоз и/или наличие неврологической симптоматики) обязательно выполнение люмбальной пункции с цитологическим исследованием ликвора для исключения нейролейкемии.
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с определением концентрации В2-микроглобулина. [3]

Инструментальные исследования:

- ПЭТ/КТ – для более точного стадирования процесса в дебюте заболевания, а также адекватной оценки ответа на лечение, в том числе при подозрении на рецидив заболевания является необходимым проведение позитронно эмиссионной томографии, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП). [12]
- КТ с контрастированием (органов брюшной полости, малого таза) – при невозможности проведения ПЭТ/КТ рекомендуется выполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов. [3]
- УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;
- Эндоскопическое исследование является обязательным для больных с локальными стадиями. 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). [3]
- МРТ-головного мозга – при подозрении на поражение головного мозга

Для планирования терапевтической тактики и определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии рекомендовано выполнить следующие диагностические исследования:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Определение группы крови по системам АВО;
- Определение резус-фактора;
- Общий анализ мочи;
- Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген, АТ-3, Д-димер);
- Определение СКФ;
- Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ;
- ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА;
- ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно);
- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно) ;
- Вирус Эпштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
- Комплекс серологических реакций на сифилис;
- ПЦР на COVID-19;
- Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование;

- Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
- ProBNP;
- Прокальцитонин;
- Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- УЗИ ОБП+почек.
- Рентгенография придаточных пазух носа;
- Ортопантограмма;
- Компьютерная томография грудного сегмента;
- ФГДС;
- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗИ сосудов (вен и/или артерий);
- Спирография;
- УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

NB! Объем исследований определяется лечащим врачом

Показания для консультации специалистов

- Консультация гинеколога – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов; для диагностики и лечения заболеваний репродуктивной системы;
- Консультация кардиолога – для коррекции/подбора базисной терапии при АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности; для диагностики и лечения заболеваний ССС;
- Консультация нефролога (эфферентолог) – для диагностики и лечения заболеваний почек;
- Консультация оториноларинголога – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- Консультация офтальмолога – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;
- Консультация хирурга – для решение вопроса о биопсии лимфатического узла/ образования, при развитии хирургических осложнений на курсах химиотерапии, определение показаний для хирургических вмешательств;
- Консультация торакального хирурга – для определения показаний к биопсии легкого/образования средостения;
- Консультация реаниматолога – нарушение витальных функций;
- Консультация фтизиатра – диагностика туберкулеза;

- Консультация челюстно-лицевого хирурга - инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы.

NB! Консультации узких специалистов – по показаниям.

2.2 Диагностический алгоритм:

Диагностический алгоритм включает в себя выявление образования или увеличенных лимфоузлов с помощью методов лучевой диагностики, проведение биопсии и/или удаление выявленного образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. В зависимости от клинической ситуации перечень диагностических мероприятий может быть расширен.

Схема 1. Алгоритм диагностики лимфопролиферативных заболеваний



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии МКЛ в зависимости от морфологической классификации и иммунофенотипа [6]

Мантийноклеточная лимфома			
Морфологическая классификация	Гистологические признаки	Иммунофенотип опухолевого субстрата [11]	Генетические особенности
Классический	Малого и среднего размера опухолевые клетки, с ядрами угловатой неправильной формы, содержащими малозаметные ядрышки и однородный хроматин. Также могут находиться гиалинизированные кровеносные сосуды мелкого калибра одиночные эпителиоидные гистиоциты, расположенные разрозненно.	ИГХ: CD3 +, CD20+, CD5+, CyclinD1 (95%), CD10+/-, CD21+, CD43+, CD23+/-, BCL6, TP53, SOX11, Ki67 ¹ . ИФТ периферической крови и/или биопсийного материала: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD10, CD23.	Часто: t(11;14)(q13;q32), t(14;18), варианты транслокации циклина D1 (CCND1); Редко: варианты транслокации CCND1 с генами легких цепей иммуноглобулинов; отсутствие экспрессии циклин D1 и t(11;14) но наблюдается гиперэкспрессия циклина D2 или циклина D4. Мутации TP53, IGHV, NOTCH1/2.
Бластоидный	Клетки среднего размера представлены с округлыми ядрами с хроматином мелкодисперсного характера и малозаметными ядрышками, и скудной цитоплазмой. Высокий митотический индекс с большим количеством макрофагов реактивного характера.		
Плеоморфный	Опухолевые клетки больших и средних размеров, с		

	неправильными ядрами, мелкодисперсный хроматин с трудноразличимыми мелкими ядрышками.		
--	---	--	--

¹при пролиферативной активности Ki67 менее 30% в лимфатических узлах свидетельствует о более благоприятном прогнозе.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика МКЛ. [6]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Мантийноклеточная лимфома.	Немотивированная лихорадка и/или лимфаденопатия.	ИГХ.	В биоптатах лимфоузлов больных с МКЛ удастся обнаружить большое количество клеток В-клеточного происхождения, с транслокацией циклина CCND1 и экспрессией D1. CD20+, CD5+, CyclinD1 +, CD10+/-, CD43+, CD23+/-.
Реактивная гиперплазия зоны мантии и увеличенные первичные фолликулы.		ИГХ.	Отсутствие коэкспрессии CD5, CD20, а также клональности и нет экспрессии циклина D1.
Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов.		ИГХ.	Экспрессируют CD5 как и МКЛ, однако отсутствует экспрессия циклина D1. Отсутствие транслокации t(11:14) и SOX11.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.		ИГХ, генетика.	Отсутствие экспрессии циклина D1 и SOX11.
Острый лейкоз.		Иммунофенотипическое исследование.	Бластоидный вариант МКЛ экспрессируют антигены зрелых В- лимфоцитов, поверхностный иммуноглобулины, циклин D1 и CD5, тогда как в клетках острого лейкоза имеется экспрессия CD34 и TdT.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: На амбулаторном этапе рассматривается прием химиопрепаратов/таргетных препаратов у пациентов с рефрактерно-рецидивирующей формой МКЛ, а также в качестве терапии у пациентов старше 60 лет, и с тяжелым соматическим статусом, не являющихся кандидатом на АутоТКМ.

3.1 Немедикаментозное лечение (режим, диета и пр. лучевое):

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

3.2 Медикаментозное лечение

На амбулаторном этапе рассматривается прием химиопрепаратов/таргетных препаратов у пациентов с рефрактерно-рецидивирующей формой МКЛ, а также в качестве терапии у пациентов старше 60 лет, и с тяжелым соматическим статусом, не являющихся кандидатом на АутоТКМ.

Симптоматическая терапия по показаниям. Список дополнительных лекарственных средств смотреть приложение 10.

Основные схемы терапии:

Монотерапия Леналидомид [43, 44].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25 мг	1-21 дни	внутрь
Лечение возобновляется на 29 день, проводится до прогрессирования заболевания и/или недопустимого токсического действия.			

Монотерапия Венетоклакс [53].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Венетоклакс	20 – 400 мг	Ежедневно	В течении первых 5 дней по 20, мг внутрь, далее с постепенным увеличением дозы (в течении 5 недель) до суточной нормы – 400 мг/сут, внутрь.

Монотерапия Акалабрутиниб [47].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Акалабрутиниб	200 мг в сутки внутрь (2 капсулы)	Ежедневно	По 1 капс 2 раза в день.

Монотерапия Ибрутиниб [48].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ибрутиниб	560 мг в сутки	Ежедневно	Применяется

	внутри (4 капсулы)		ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия
--	--------------------	--	---

РЕРС [31].			
Название препарата	Расчетная доза	Примечания	Дни введения
Преднизолон	20 мг	внутри	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.
Циклофосфамид	50 мг	внутри	
Этопозид	50 мг	внутри	
Прокарбазин	50 мг	внутри	

Перечень основных лекарственных средств имеющий 100% вероятность применения на амбулаторном уровне.

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические препараты	Прокарбазин	Внутри	В
	Циклофосфамид	Внутри	А
	Этопозид	Внутри	В
Таргетные препараты	Акалабрутиниб	Внутри	А
	Венетоклакс	Внутри	А
	Ибрутиниб	Внутри	А
	Леналидомид	Внутри	А
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии;
- Проведение биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии;
- Проведения мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;
- Проведение аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- Контрольное обследование перед/после Ауто/Алло-ТКМ.

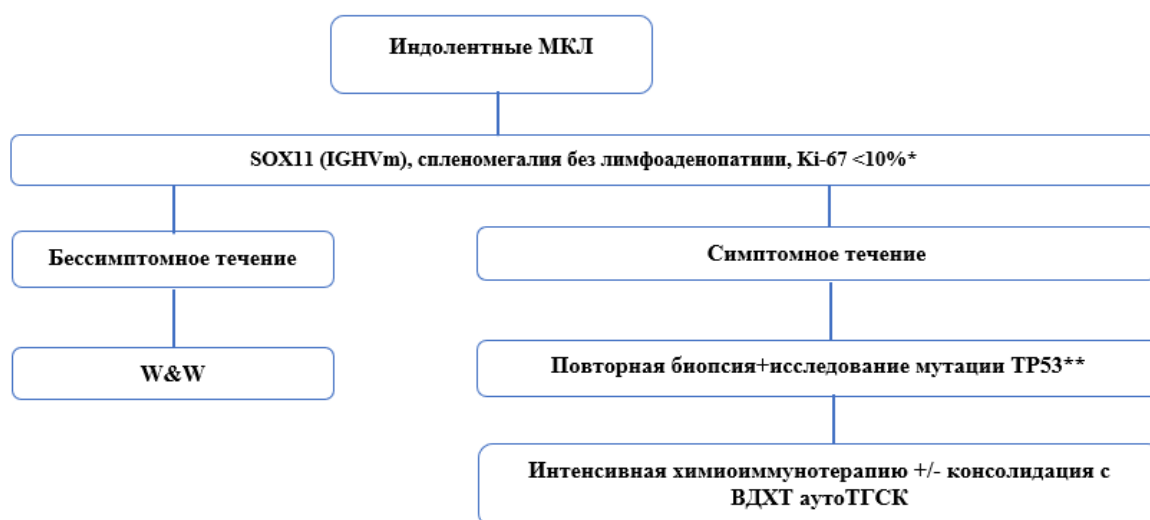
4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Соматически тяжелый пациент (ECOG $\geq$ 3 баллов):
 - опухолевая интоксикация, синдром сдавление;
 - тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии;
 - полиорганная недостаточность в следствии основного заболевания.
- Фебрильная нейтропения.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ: Индолентные МКЛ.

- Пациентам с индолентным течением заболевания рекомендована тактика «watch and wait» («наблюдай и жди») [11, 13].

Схема 2. Алгоритм лечения индолентных форм МКЛ.



* Описание представляет собой наиболее обобщенное представление; однако есть некоторые пациенты с поражением только крови / костного мозга или ЖКТ, которые могут экспрессировать SOX11 и имеют вялотекущее течение.

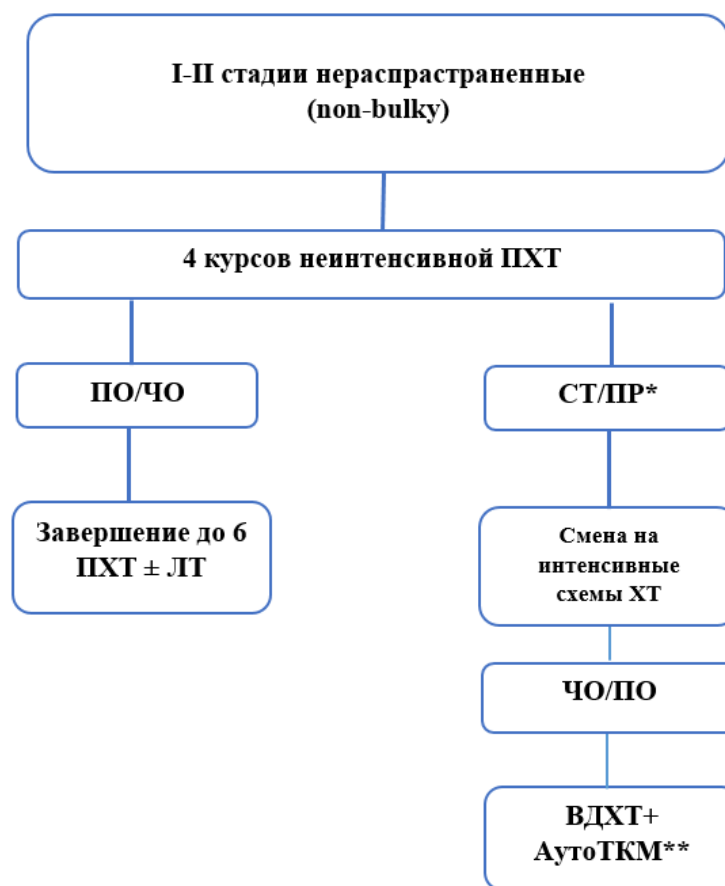
**мутация TP53 ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов получавших стандартную химиотерапию даже включающую ВДХТ + АутоТКМ [11].

Первая линия терапии симптомной МКЛ

- Пациентам I-II стадии без массивного вовлечения лимфоузлов (non-bulky) и факторов риска в качестве терапии 1-й линии рекомендовано проведение 4-х неинтенсивных курсов химиотерапии с последующим рестадированием, при достижении ЧО/ПО завершение лечение до 6-ти курсов +/- Лучевая терапия¹
- При стабилизации/прогрессии заболевания рекомендована смена терапии на интенсивные (агрессивные) курсы ХТ. В случае достижение ЧО или лучше рассмотрение вопроса об ВДХТ+АутоТГСК.

¹При ПО – СОД 30 Гр и при ЧО – СОД 36-40 Гр.

Схема 3. Алгоритм лечения I-II стадии нераспространённых МКЛ (non-bulky).



*повторная биопсия проводится перед сменой терапии

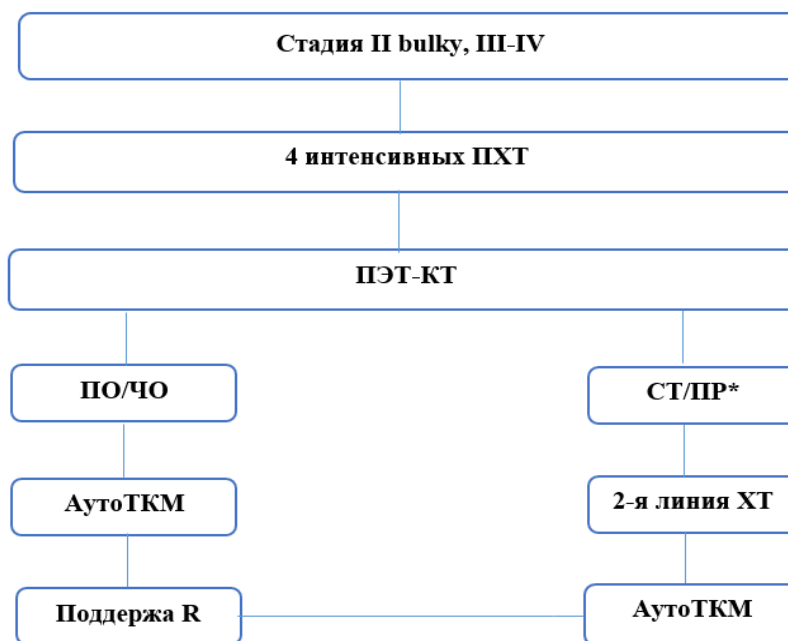
**если пациент является кандидатом на ТКМ.

- Пациентам с II стадией и при наличии массивного вовлечения лимфоузлов («bulky disease») и/или при наличии факторов неблагоприятного прогноза рекомендовано терапия по принципам лечения распространенных стадий [11].
- Пациенты с распространенными стадиями (II с «bulky disease», III-IV), моложе 60 лет без значимой коморбидности, являются кандидатами для проведения высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками [14].
- Предпочтение в терапии отдается более интенсивным (агрессивным) схемам с использованием высоких доз цитарабина.
- При бластоидном варианте МКЛ, гиперлейкоцитозе и/или при наличии симптомов вовлечения ЦНС необходима профилактика нейрорлейкемии – спинномозговые пункции с введением триплета в спинномозговой канал в соответствии с рекомендациями для агрессивных В-клеточных лимфом с высоким риском поражения ЦНС [10].

NB! С целью предотвращения рисков синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более $50,0 \times 10^9/\text{л}$, возможно рассмотреть исключение из первого курса терапии Ритуксимаба или проведение предфазы циклофосфамидом и дексаметазоном.

- Проведение 4–6 курсов, высокодозных режимов альтернируются с СНОР-подобными схемами [16]. Обязательно проведение промежуточного рестадирирование после 4 –х курсов. При достижении ЧО/ПО, рекомендована консолидация ВДХТ аутоТКМ [15]. При стабилизации или прогрессии заболевания рекомендована проведение 2-4х курсов 2-й линии терапии с последующей оценкой ответа и рассмотрением вопроса об ВДХТ+аутоТКМ.
- После ВДХТ + аутоТКМ рекомендована поддерживающая терапия ритуксимабом в течении 3х лет после АутоТКМ либо до прогрессии [17-19].
- В рандомизированных исследованиях групп пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом от начала терапии, через 3 месяца после аутоТГСК, отмечено статистически достоверное улучшение БСВ и ОВ по сравнению с пациентами без поддерживающей терапии [18].
- Ауто-ТГСК пациентам с рефрактерным заболеванием, не отвечающим на терапию спасения не показана.

Схема 4. Алгоритм лечения распространённых стадий МКЛ.



*перед сменой терапии – обязательно проводится повторная биопсия.

- Пациентам с распространённой стадией не являющихся кандидатами для ВДХТ аутоТКМ рекомендовано проведение 4-6 курсов химиотерапии по неинтенсивным схемам с промежуточным рестадирированием после 4-го курса [21].
- При достижении ПО после 6-ти курсов рекомендована поддерживающая терапия ритуксимабом в течении 3-х лет[17].
- При достижении ЧО или прогрессии заболевания рекомендована 2-я линия терапии.

Лечение рецидивов у пациентов до 60 лет.

- Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии. Предлагаемые режимы:
- R-HAD-B у пациентов, получавших в качестве 1-й линии терапии только СНОР-подобные схемы [22].
- R-GemOx у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [23].
- Комбинации BR и/или цитарабином, RBAC или бортезомибом у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [24].
- Ибрутиниб в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [25,26].
- Леналидомид в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [27].
- Акалаибрутиниб ¹[28].
- Венетоклакс [29].
- При рецидиве после длительной ремиссии (более 3 лет), ранее не получавшим высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, в случае ответа на терапию 2-й линии рекомендуется консолидация высокодозной химиотерапией с аутоТГСК [30].

¹ Пациентам с тяжелой непереносимостью препарата Ибрутиниб возможно применение Акалабрутиниба.

Терапия рецидивов, у пациентов старше 60 лет.

- R-GemOx у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [23].
- Ибрутиниб в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [25,26].
- Кладрибин + ритуксимаб (если не применялся в 1-й линии) [21,31].
- РЕРС.
- Леналидомид в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [29].

Режимы химиотерапии первой линии [11].	
Агрессивные (интенсивные) режимы ХТ.	Предпочтительные режимы: R-DHA (Ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин) + платина (цисплатин, карбоплатин, или оксаплатин) [18]. Альтернирующие режимы RCHOP/RDHAP (Ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон)/(ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин) [30,31]. NORDIC режим (усиленная доза индукции иммунохимиотерапия. с ритуксимабом+циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон [maxi-CHOP]) чередование с Ритуксимаб + высокие дозы цитарабина [31,34]. Нурег-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и дексаметазон, чередование с высокими дозами метотрексата и

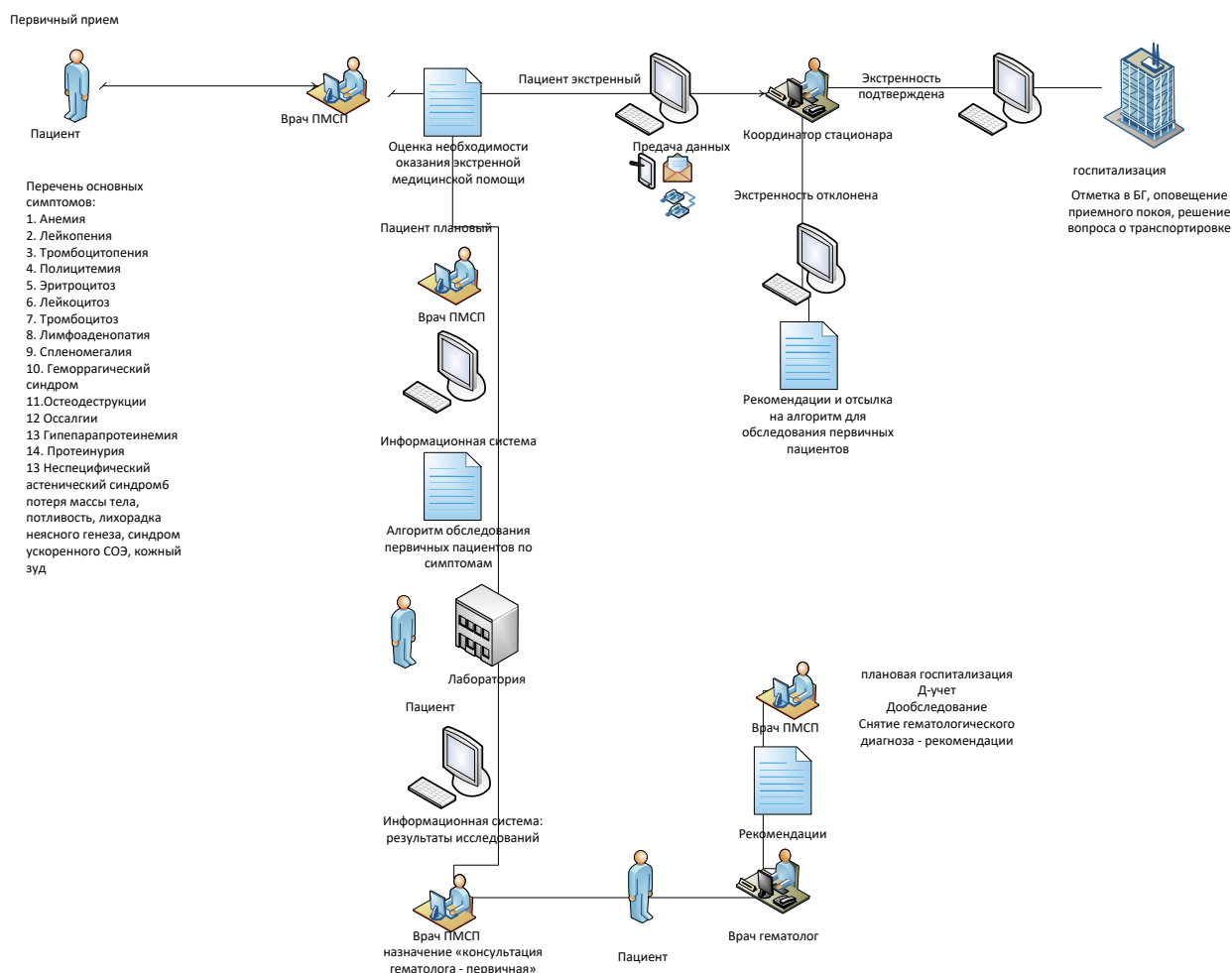
	цитарабина)+ Ритуксимаб [35,36]. Ритуксимаб+бендамустин чередование с Ритуксимаб+высокие дозы цитарабина [37]. Прочие рекомендуемые режимы. Бендамустин+ритуксимаб [20,38].
Неинтенсивные режимы ХТ	Предпочтительные. Бендамустин+ритуксимаб [39]. VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизолон) [40]. RCHOP [41]. Леналидомид+ритуксимаб [27,29]. Другие рекомендуемые режимы: Модифицированный курс ХТ: ритуксимаб- Hyper-CVAD для пациентов старше 65 лет [42]. RBAC500 (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин) [26,43].

Режимы 2-й линии терапии [11].
<u>Предпочтительные режимы.</u> Ингибиторы Брутон-киназы: Ибрутиниб ± ритуксимаб [28,44,45]. Леналидомид + ритуксимаб [27,29]. Акалабрутиниб [28]. <u>Дополнительные режимы:</u> Бендамустин + ритуксимаб [20,38]. Бендамустин + ритуксимаб +Цитарабин (RBAC500) [24,29]. Бортезомиб ± ритуксимаб [29]. DNAP(X) + ритуксимаб [18]. GemOx + ритуксимаб [23]. Ибрутиниб, леналидомид, ритуксимаб [46]. Ибрутиниб + венетоклакс [47]. Венетоклакс + ритуксимаб [9, 48].

Аллогенная трансплантация костного мозга.

- АллоТГСК является опцией в лечении МКЛ, для пациентов с рецидивом и/или рефрактерным течением заболевания с достижением ЧО/ПО после второй или последующих линий терапий. При наличии мутации генов TP53, перестройки гена с-МYC в качестве терапии возможно рассмотрение АллоТКМ, после достижения ПО [31].

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение

Режим: общеохранительный.

Диета: стол №15 (общая).

5.3 Медикаментозное лечение.

Основные схемы химиотерапии.

RDHAP [19].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Дексаметазон	40 мг	1-4	внутри
Цисплатин	100 мг/м ²	2	в/в
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/в, 2 раза в сутки через 12 часов.

Курс повторяют каждые 21 день.

RCHOP [42].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Доксорубин	50 мг/м ²	1	в/в, капельно

Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м ²	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	внутри
Курс повторяют каждые 21 день.			

R-CVP [20]			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м ²	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	внутри
Курс повторяют каждые 21 день.			

NORDIC [32, 35].	
1, 3, 5, 7й курсы (-MaxiCHOP)	2, 4, 6, 8й курсы (R-HAD)
Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса	Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в кап., день 1
Циклофосфамид 1200 мг/м ² в/в, день 1.	Цитарабин 3000 мг/м ² (у пациентов старше 60 лет – 2 г/м ²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения)
Доксорубин 75 мг/м ² в/в, день 1.	Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4.
Винкристин 2 мг в/в, день 1.	
Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1–5.	
Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии.	

1, 3, 5, 7-й курсы (R-HyperCVAD) [36, 37].	2, 4, 6, 8-й курсы (R-HMA)
Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/в, день 1	Ритуксимаб , 375 мг/м ² , день 1
Циклофосфамид , 300 мг/м ² в/в в течение 3 часов, 2 введения в сутки, дни 2–4 (всего 6 введений).	Метотрексат , 1000 мг/м ² в/в постоянная инфузия в течение 24 часов — первые 200 мг/м ² за 2 часа, оставшиеся 800 мг/м ² за 22 часа, день 2.
Доксорубин , 16,6 мг/м ² /сутки в/в	Цитарабин , 3000 мг/м ² в/в инфузия в

(50 мг/м2 за 3 дня), постоянная инфузия в течение 72 часов, дни 4—7.	течение 2 часов 2 раза в сутки, дни 3 и 4 (всего 4 инфузии).
Винкристин , 1,4 мг/м2 в/в (максимум 2 мг), дни 5 и 12.	
Дексаметазон , 40 мг в/в или внутрь 1 раз в сутки, дни 2—5 и 12—17.	
Начало очередного курса на 29-й день, считая от начала предыдущего курса (интервал 28 дней).	

1, 3, 5 й курсы (RCHOP) [33, 34].	2, 4, 6-й курсы (RDHAP).
Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/в, день 0 или 1.	Ритуксимаб , 375 мг/м ² , день 0 или 1.
Циклофосфамид , 750 мг/м ² в/в кап, день 1.	Цисплатин 100 мг/м ² в/в постоянная инфузия за 24 часа (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на оксалиплатин 120 мг/м ² за 6 ч), день 1.
Доксорубицин , 50 мг/м ² в/в кап, день 1.	Цитарабин , 2000 мг/м ² в/в инфузия в течение 2 часов 2 раза в сутки, дни 2 (всего 2 инфузии).
Винкристин , 1,4 мг/м ² в/в (максимум 2 мг), день 1.	Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4.
Преднизолон 40 мг/м ² внутрь, дни 1–5.	
Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови.	

Бортезомиб [50].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Бортезомиб	1,3 мг/м ²	1,4,8,11	в/в, капельно
Курс повторяют каждые 3 недели.			

Ритуксимаб + Бендамустин (RB) [40].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Бендамустин	90 мг/м ²	1-2	в/в, в течение 1-2-х часов.
Курс повторяется каждый 28 день (максимально до 8 циклов).			

R-BAC [27, 46].			
Название препарата	Расчетная	Дни введения	Примечания

	доза		
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Бендамустин	90 мг/м ²	1-2	в/в, в течение 1-2-х часов.
Цитарабин	800 мг/м ²	2-4	в/в, капельно
Курс повторяется каждый 28 день.			

R-HAD-B [23].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Цитарабин	1000-2000 мг/м ²	2-3 дни	в/в, капельно
Бортезомиб	1,5 мг/м ²	2, 4 дни	в/в, капельно
Дексаметазон	40 мг	1-4 дни	в/в капельно
Курс повторяется каждый 22 день.			

VR-CAP [41].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Бортезомиб	1,3 мг/м ²	1, 4, 8, 11	п/к
Доксорубицин	50 мг/м ²	1	в/в кап. (короткая инфузия 20 мин).
Циклофосфамид	750 мг/м ²	1	в/в, капельно
Преднизолон	100 мг	1-5	Внутрь или в/в.
Курс повторяется каждый 21 день.			

R-GemOx.			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	0 или 1	в/в, капельно
Гемцитабин	1200 мг/м ²	1	в/в, капельно
Оксалиплатин	120 мг/м ²	2	в/в, капельно
Курс повторяется каждый 28 день (максимально до 8 циклов).			

Поддерживающая терапия Ритуксимабом [33].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	1 введение в 2 месяца, длительность 3

			года.
--	--	--	-------

РЕРС [31].			
Название препарата	Расчетная доза	Примечания	Дни введения
Преднизолон	20 мг	внутри	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.
Циклофосфамид	50 мг	внутри	
Этопозид	50 мг	внутри	
Прокарбазин	50 мг	внутри	

Монотерапия Ибрутиниб [48].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ибрутиниб	560 мг в сутки внутри (4 капсулы)	Ежедневно	Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия

Монотерапия Акалабрутиниб [47].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Акалабрутиниб	200 мг в сутки внутри (2 капсулы)	Ежедневно	По 1 капс 2 раза в день.

Монотерапия Венетоклакс [53].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Венетоклакс	20 – 400 мг	Ежедневно	В течении первых 5 дней по 20, мг внутрь, далее с постепенным увеличением дозы (в течении 5 недель) до суточной нормы – 400 мг/сут, внутрь.

Ибрутиниб + ритуксимаб [47-49].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	один раз в неделю в течение 4 недель, затем 1 раз в 28 дней в течение 2 лет.	в/в, капельно
Ибрутиниб	560 мг в сутки внутрь (4 капсулы).	Ежедневно	Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

Монотерапия Леналидомид [43, 44].			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25 мг	1-21 дни	внутри
Лечение возобновляется на 29 день, проводится до прогрессирования заболевания и недопустимого токсического действия.			

Леналидомид + ритуксимаб [48, 49]			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1, 8, 15, 22	4 еженедельных введения
Леналидомид	10 мг	1-21 дни	Внутри
Леналидомид** 10 мг ежедневно, до, во время и после применения			

ритуксимаба**, до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.
Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап. 4 еженедельных введения, после двух 28-дневных циклов леналидомида (после 8 недель приема леналидомида).

Кладрибин + ритуксимаб.			
Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1 день	в/в, капельно
Кладрибин	0,12 мг/кг/сут	2-6 дни	в/в, капельно за 2 часа или 24 часа.

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь:

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

Возраст (лет)	Триггерный уровень Hb (г/л)
<25	35-45
25-50	40-50
50-70	55
>70	60

Концентрат тромбоцитов:

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма:

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические препараты	Бендамустин	Внутривенное	В
	Винкристин	Внутривенное	А
	Гемцитабин	Внутривенное	С
	Доксорубицин	Внутривенное	А
	Кладрибин	Внутривенное	В
	Липосомальный доксорубицин пегилированный	Внутривенное	С
	Метотрексат	Внутривенное	С
	Оксалиплатин	Внутривенное	С
	Циклофосфамид	Внутривенное	С
	Цисплатин	Внутривенное	С
	Цитарабин	Внутривенное	С
	Этопозид	Внутривенное	С

Таргетные препараты	Акалаибрутиниб	внутрь	С
	Бортезомиб	Внутривенное	А
	Венетоклакс	внутрь	С
	Ибрутиниб	внутрь	С
	Ритуксимаб	Внутривенное	А
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С
	Метилпреднизолон	Внутривенное	С
	Дексаметазон	Внутривенное	С

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

5.4 Хирургическое вмешательство:

- **Резекционная биопсия лимфоузла или образования** - для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания).
- **Полная спленэктомия** - для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания) при отсутствии других локализаций лимфомного поражения.
- **Иссечение анальной трещины (острой/хронической)** - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.
- **Удаление геморроидальных узлов (геморроидэктомия)** - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.
- **Вскрытие парапроктита/инфильтрата** - по показаниям в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.
- **Выведение стомы кишечника** - по показаниям (при острой и хронической анальной трещины) в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.
- **Плевральная пункция** - по показаниям при гидротораксе плеврите.
- **Лапароцентез** - по показаниям при асците.

Основным противопоказанием к хирургическим вмешательствам является не купируемый геморрагический синдром.

NB! Хирургическое лечение прочих сопутствующих хирургических патологии в рамках лечения соответствующего протокола.

5.5 Дальнейшее ведение.

- Ответ на лечение должен быть подтвержден по ПЭТКТ через 3 месяца от завершения инициальной терапии.
- Пациентам, завершившим лечение по поводу МКЛ с достижением ПО или ЧО, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно [10]. Диспансерное

наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.

- Для пациентов, получавших антрациклины в сочетании с облучением средостения – исследование функции сердца (ЭКТ и ЭхоКГ) и легких (спирография).
- В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно.
- КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-месяцев в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТКТ проводится в случае если последний ПЭТКТ соответствовал 4-5баллов Deauville для подтверждения полного ответа/в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [10].
- Также рекомендуется рассмотрение вопроса об использовании антипневмококковой вакцины, пациентам длительно находящимся на поддерживающей терапии ритуксимабом [3].
- При проведении АллоТКМ наблюдение проводится согласно протоколу аллогенной родственной/неродственной трансплантации костного мозга в течении 5-ти лет с мониторингом минимальной остаточной болезни (методом ПЦР, FISH, NGS) и донорского химеризма.

6. Индикаторы эффективности лечения.

- Всем пациентам с МКЛ, после 3-4 курсов химиотерапии и после завершения всей программы лечения, необходима оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом [10] Оценку эффективности проведенной терапии необходимо проводить согласно критериям Lugano. (см. приложение 4)
- Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич - кандидат медицинских наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, руководитель центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 2) Жүніс Гүлжанат Қуанышқызы - врач-гематолог центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 3) Сарина Сабила Тұрғанбайқызы - врач-гематолог центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр».

- 4) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач гематолог, «Центр гематологии».
- 5) Рамазанова Райгуль Мухамедовна – доктор медицинских наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д Асфендиярова».
- 6) Габбасова Сауле Телембаевна - врач гематолог высшей категории, магистр общественного здравоохранения, член общества онкогематологов РК, член Ассоциации онкологов РК, руководитель центра гематологии с трансплантацией костного мозга КазНИИиОР.
- 7) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна - клинический фармаколог, ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 8) Рапильбекова Гульмира Курбановна - доктор медицинских наук, профессор КФ УМС «Национальный научный центр материнства и детства», старший ординатор акушерского отделения №1, врач акушер-гинеколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский Университете г.Караганда».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы.

- 1) Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Исследовательский протокол лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у больных в возрасте до 65 лет. Д.А. Королева, Е.Е.Звонков и др. под ред. В.Г. Савченко 2018; с. 533-553.
- 2) Gill S. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2018. Vol. 8, № 3. P. 159–165.
- 3) Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Демина Е.А. и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27.
- 4) Inambar AA, Goy A, Ayoub NM et al. Mantle cell lymphoma in the area of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents. Oncotarget 2016; 7(30): 48692-48731.
- 5) Haige Ye, Aakash Desai, Dongfeng Zeng et al. Smoldering mantle cell lymphoma. J Exp Clin Cancer Res 2017; 36:185.

- 6) Michel R Nasr, Anamarija M. Perry et al Lymph Node Pathology for Clinicians. Springer Nature Switzerland AG, 2019.
- 7) 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;
- 8) Hoster E. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. // Blood. 2008. Vol. 111, № 2. P. 558–565.
- 9) Davids, M, von Keudell G, Portell G, et al. Revised dose ramp-up to mitigate the risk of tumor lysis syndrome when initiating venetoclax in patients with mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2018;36:3525-3527.
- 10) Воробьев В.И., Тумян Г.С. Лимфома из клеток мантии // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, Каприн А.Д. 2020. P. 17-20.
- 11) Andrew D. Zelentz, Leo I. Gordon, et al. Mantle Cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 5.2021.
- 12) Barrington SF et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Non-odgkin Lymphoma study. Blood Am Soc Hematol 2016; 127 (12): 1531–8.
- 13) Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28, № Supplement 4. P. iv62–iv71.
- 14) Hermine O. et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network // Lancet. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 388, № 10044. P. 565–575
- 15) Eskelund C.W. et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. // Br. J. Haematol. 2016. Vol. 175, № 3. P. 410–418.
- 16) Pott C. 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. Vol. 116, № 21
- 17) Kluin-Nelemans H.C. et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma 43 (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial // J. Clin. Oncol. NLM (Medline), 2020. Vol. 38, № 3. P. 248–256
- 18) Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. R-DHA-Oxaliplatin before autologous stem cell transplantation prolongs PFS and OS as compared to R-DHA-carboplatin and R-DHA- cisplatin in patients with mantle cell lymphoma, a subgroup analysis of the LyMa trial [abstract]. Blood 2017;130 (Supl 1):Abstract 1496.
- 19) Graf S, Stevenson P, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol 2015;26:2323-2328

- 20) Flinn I.W. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in firstline treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study // Blood. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 19. P. 2944–2952.
- 21) Spurgeon S.E. et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. // Leuk. Lymphoma. 2011. Vol. 52, № 8. P. 1488–1494.
- 22) Weigert O. et al. High Dose Cytarabine Salvage Regimen Combined with Bortezomib Is Feasible and Highly Effective in Relapsed Mantle Cell Lymphoma. // Blood. 2006. Vol. 108, № 11. P. 2449–2449.
- 23) Gironella M. et al. Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin As Salvage Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma // Blood. 2012. Vol. 120, № 21.
- 24) Visco C. 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. Vol. 31, № 11. P. 1442–1449.
- 25) Trněný M. et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. // Lancet. Oncol. 2016. Vol. 17, № 3. P. 319–331.
- 26) Dreyling M. et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations // Leuk. Lymphoma. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 59, № 8. P. 1814–1828.
- 27) Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2015;373:1835-1844.
- 28) Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018;391:659-667.
- 29) Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma, Blood 2018;132:2016-2025.
- 30) Coleman M. et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. // Cancer. 2008. Vol. 112, № 10. P. 2228–2232.
- 31) Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger le cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood 2017; 130(17):1903-1910.
- 32) Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet 2016;388:565-575. stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA, Blood 2013;121:48-53.
- 33) Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous

stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250-1260.

34) Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-2693.

35) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive lymphoma rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.

36) Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-353.

37) Merryman R, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;45:858-867.

38) 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 Apr 6;381(9873):1203-10.

39) Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 7503.

40) Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1449-1458.

41) 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;23:1984-1992.

42) Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17:1418-1423.

43) Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*

2017;4:e15-e23.

44) 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;387:770-778.

45) Rule S, Jurczak W, Jerkeman temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* 2018;32:1799-1803.

46) Jerkeman M, Eskelund C, Hutchings M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018(3):e109-e116.

47) Tam C, Anderson M, Pott C, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl Med* 2018;378:1211-1223.

48) Davids M, Roberts A, Seymour J, et al, Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017s;35:826-833.

Индекс Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ.

Общее состояние онкологического больного рекомендовано оценивать по индексу Карновского (0-100%) или Шкале ECOG-ВОЗ (0-4 балла).

Индекс Карновского	Активнос ть, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное жалоб нет.	100	Нормальная активность.	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию.	1
Нормальная активность с усилием.	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе.	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени.	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской.	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит.	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели.	4
Тяжелый больной. Необходимы активное лечение и госпитализация.	20		
Умиравший.	10		

Классификация лимфом. ВОЗ 2016 год.

В- клеточные опухоли:

- Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов;
- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;

- В-пролимфоцитарный лейкоз;
- Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны;
- Волосатоклеточный лейкоз;
- Лимфома/ лейкоз селезенки, неклассифицируемый:
 - Диффузная мелкоклеточная В- клеточная лимфома красной пульпы селезенки;
 - Волосатоклеточный лейкоз- подобный вариан.
- Лимфоплазмоцитарная лимфома
 - Макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgM:
 - Болезнь α - тяжелых цепей;
 - Болезнь γ - тяжелых цепей;
 - Болезнь μ - тяжелых цепей.
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgG/A:
 - Плазмоклеточная миелома;
 - Солитарная плазмоцитома кости;
 - Экстрamedуллярная миелома;
 - Болезнь накопления моноклональных иммуноглобулинов.
- Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT- лимфом);
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны;
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, педиатрический вариант;
- Фолликулярная лимфома:
 - In situ фолликулярная неоплазия;
 - Фолликулярная лимфома дуоденального типа.
- Фолликулярная лимфома, педиатрический вариант;
- Крупноклеточная В- клеточная лимфома с IRF4;
- Первичная кожная centrofollicularная лимфома;
- Лимфома из клеток мантии:
 - In situ неоплазия из клеток мантии;
- Диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома, NOS:
 - GCB-тип (англ. germinal center B-cell-like);
 - ABC-тип (англ. activated B-cell-like).
- В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
- Первичная ДВККЛ центральной нервной системы (ЦНС);
- Первичная кожная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома с поражением нижних конечностей;
- EBV1+ DLBCL, NOS;
- EBV1+, кожно-слизистая язва;
- ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением;
- Лимфоматоидный гранулематоз;
- Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В- клеточная лимфома;

- Внутрисосудистая крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- ALK + крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Плазмобластная лимфома;
- Первичная экссудативная лимфома;
- HHV81 DLBCL, NOS*;
- Лимфома Беркитта;
- Беркитоподобная лимфома с абберацией 11q;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с мутациями MYC и BCL2 и /или BCL6;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, NOS;
- В- клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина;

Т/ НК- клеточные опухоли:

- Т- клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- Т- клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз;
- Хроническое лимфопролиферативное НК- клеточное заболевание;
- Агрессивный НК- клеточный лейкоз;
- Системная EBV Т-клеточная лимфома у детей;
- Гидроаоспенновидно- подобная лимфома;
- Т- клеточная лимфома/ лейкоз взрослых;
- Экстранодальная НК/ Т- клеточная лимфома, назальный тип;
- Ассоциированная с энтеропатией Т- клеточная лимфома;
- Мономорфная эпителиотропная кишечная Т-лимфома;
- Индолетние Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания ЖКТ;
- Гепатоспленическая Т- клеточная лимфома;
- Подкожная панникулит- подобная Т- клеточная лимфома;
- Грибовидный микоз;
- Синдром Сезари;
- Первичные кожные CD30- позитивные Т- клеточные лимфомы;
- Лимфоматоидный папулез;
- Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;
- Первичная кожная $\gamma\delta$ Т- клеточная лимфома;
- Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома;
- Первичная кожная CD8+ Т- клеточная лимфома
- Первичная кожная периферическая CD8+ Т- клеточная лимфома
- Первичная кожная CD4+ мелко/ средnekлеточная Т- клеточная лимфома;
- Периферическая Т- клеточная лимфома, неуточненная;
- Ангиоиммунобластная Т- клеточная лимфома;
- Фолликулярная Т-клеточная лимфома;
- Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с фенотипом TFH;

- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- позитивная;
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- негативная;
- Грудной имплантат-ассоциированной анапластическая крупно-клеточная лимфома;

Лимфома Ходжкина:

- Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина;
- Классическая лимфома Ходжкина;
- Лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз;
- Лимфома Ходжкина, вариант, богатый лимфоцитами;
- Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант;
- Лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным истощением.

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (PTLD):

- Плазматическая гиперплазия (PTLD);
- Инфекционный мононуклеоз (PTLD);
- Багровая фолликулярная гиперплазия;
- Полиморфная PTLD;
- Мономорфная PTLD (В- и Т-/NK-клеточные типы)
- Классическая лимфома Ходжкина (PTLD).

Новообразования гистиоцитарных и дендритных клеток:

- Гистиоцитарная саркома;
- Гистиоцитоз из клеток Лангергаса;
- Саркома из клеток Лангергаса;
- Неопределенный опухоль дендритных клеток;
- Саркома из дендритных клеток;
- Саркома фолликулярных дендритных клеток;
- Опухоль из ретикулярных фибробластических клеток;
- Рассеянная юношеская ксантогранулома
- Болезнь Эрдгейма-Честер

Приложение 3

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	• Поражение одной лимфатической зоны или структуры* • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента.
Стадия II	• Поражение двух или более** лимфатических зон по одну сторону диафрагмы. • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы.
Стадия III	• Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы***

	• Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного • Экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
Стадия IV	• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов. • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением. • Отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. • Поражение печени и/или костного мозга.
Для всех стадий.	
A	• Отсутствие признаков B-стадии.
B****	Один или более из следующих симптомов: • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления. • Ночные профузные поты. • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.
E	• Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях).
S	• Поражение селезенки (при I-III стадиях).
X	• Массивное (bulky) опухолевое поражение –очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс***** более 1/3.

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

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

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

**** Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

***** 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.

Приложение 4

Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ.

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ (можно провести одновременно или по отдельности).

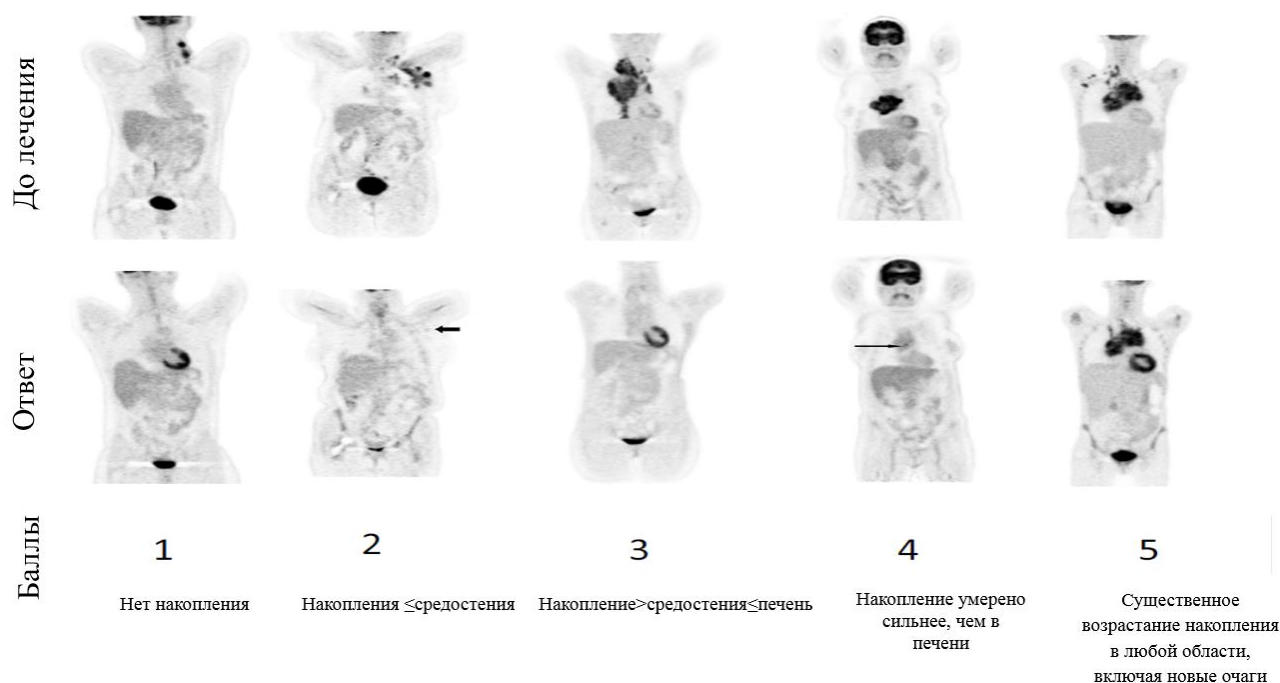
Ответ	Локализация	ПЭТ-КТ (метаболический ответ)*	КТ (радиологический ответ)
Полный ответ	Лимфоузлы и экстралимфатические очаги	Оценка 1, 2 или 3 балла с резидуальной массой или без нее по 5-балльной шкале	Целевые лимфоузлы/узловые массы регрессировали до размеров $\leq 1,5$ см в наибольшем поперечном диаметре, экстралимфатические очаги отсутствуют
	Не измеренные очаги	—	Отсутствуют
	Увеличение размеров органов	—	Регресс до нормальных размеров
	Новые очаги	Нет	Нет
	Костный мозг	Признаки ФДГ-авидного заболевания отсутствуют	Нормальный морфологически; при сомнительных данных – отрицательные результаты иммуногистохимической проточной цитометрии
Частичный ответ	Лимфоузлы и экстралимфатические очаги	Оценка 4 или 5 со сниженным захватом по сравнению с исходным. Новые или прогрессирующие очаги отсутствуют. При промежуточном исследовании эти данные свидетельствуют об ответе опухоли, при исследовании после лечения могут указывать на резидуальное заболевание	$\geq 50\%$ уменьшение СПД до 6 целевых измеряемых лимфоузлов и экстранодальных очагов Если очаг имеет слишком малые размеры для измерения на КТ, его размеры принимаются как 5×5 мм, если очаг больше не визуализируется – 0×0 мм
	Не измеренные очаги	—	Отсутствуют, без изменений или регрессировали
	Увеличение размеров органа	—	Уменьшение длины селезенки $>50\%$
	Новые очаги	Нет	Нет
	Костный мозг	Резидуальный захват, превышающий таковой нормального костного мозга, но сниженный по сравнению с исходным (допускается диффузный захват, обусловленный реактивными изменениями после химиотерапии). При наличии персистирующих локальных изменений рекомендуется биопсия или повторное сканирование	—
Отсутствие ответа (стабильное заболевание)	Целевые лимфоузлы/узловые массы, экстранодальные очаги	Оценка 4 или 5 без существенного изменения захвата по сравнению с исходным при промежуточном исследовании и исследовании по завершению лечения. Новые или прогрессирующие очаги отсутствуют	$<50\%$ уменьшение СПД до 6 доминантных измеряемых лимфоузлов и экстранодальных очагов; критерии прогрессирующего заболевания отсутствуют
	Не измеренные очаги	—	Нет увеличения, характерного для прогрессирования
	Увеличение размеров органа	—	Нет увеличения, характерного для прогрессирования
	Костный мозг	Без изменений	—
Прогрессирующее заболевание	Целевые лимфоузлы/узловые массы, экстранодальные очаги	Оценка 4 или 5 с увеличением захвата по сравнению с исходным и/или новые ФДГ-авидные очаги, характерные для лимфомы, при промежуточном исследовании и исследовании по завершению лечения	Наличие по крайней мере одного критерия из следующих: • Отдельные лимфоузлы / очаги патологические с НПД $>1,5$ см • Увеличение СПД $\geq 50\%$ от надчре • Увеличение НПД или КО от надчре на $0,5$ см для очагов ≤ 2 см и на 1 см для очагов >2 см. • При наличии спленомегалии увеличение длины селезенки $>50\%$ от предыдущего увеличения по сравнению с исходной. Если ранее спленомегалия отсутствовала – увеличение длины на ≥ 2 см по сравнению с исходной. Появление или рецидив спленомегалии
	Не измеренные очаги	Нет	Новые очаги или явное увеличение ранее выявленных очагов
	Новые очаги	Новые ФДГ-авидные очаги, характерные для лимфомы в большей степени, чем для другой этиологии (например, инфекции, воспаления). При наличии сомнений относительно этиологии рекомендуется биопсия или повторное сканирование	Повторный рост ранее разрешившихся очагов Новый узел $>1,5$ см по любой оси Новый экстранодальный очаг >1 см по любой оси; если размеры очага <1 см, его наличие должно быть очевидным и он должен быть связан с лимфомой
	Костный мозг	Новые или рецидивные ФДГ-авидные очаги	Новые или рецидивные очаги

Примечание: ФДГ – фтордезоксиглюкоза, СПД – сумма произведений перпендикулярных диаметров опухолевых очагов, НПД – наибольший поперечный диаметр, КО – короткая ось, перпендикулярная НПД.
*Пятибалльная шкала ПЭТ: 1 – нет захвата выше фона; 2 – захват $\leq$ средостения; 3 – захват $>$ средостения, но $\leq$ печени; 4 – умеренный захват $>$ печени; 5 – захват значительно больше по сравнению с печенью и/или новые очаги; X – новые очаги захвата маловероятно связаны с лимфомой.

3 балла по шкале Deauville у многих пациентов указывает на хороший прогноз при стандартной терапии, особенно при промежуточном рестадировании. Однако, в испытаниях с участием ПЭТ, где исследовались деэскалация доз химиопрепаратов, ответ 3 балла по шкале Deauville расценивался как неадекватный ответ (чтобы избежать недостаточного лечения).

Оценка эффективности проведенной терапии по шкале Deauville

Критерии Deauville



Клинические и технические требования к лучевой терапии.

Клинические требования.

Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 2-4 недели (но не более 6 недель).

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

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ.

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

Технические требования.

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

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

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

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

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

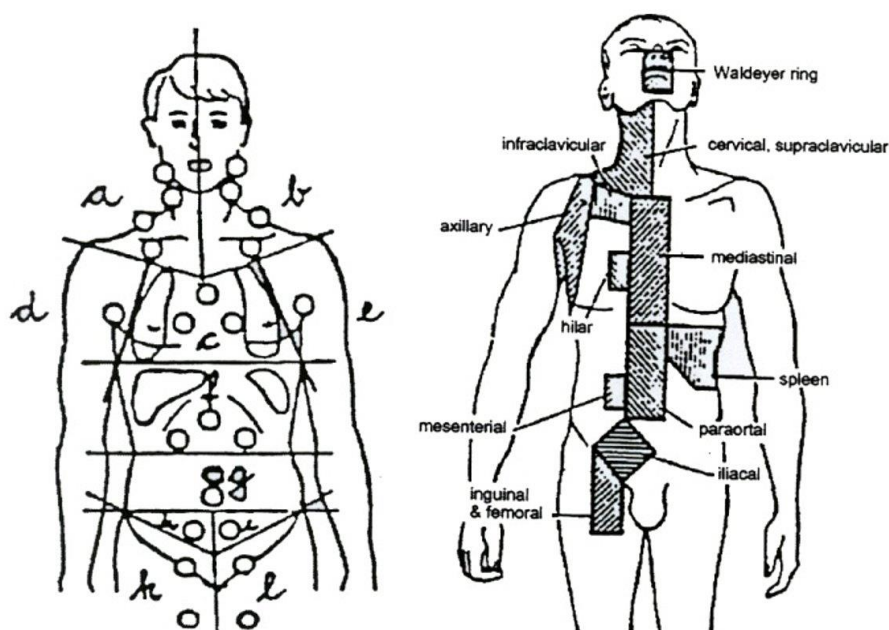
При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

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

Объёмы облучения.

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

Рисунок 1. Области и зоны поражения при лимфомах.



Приложение 7

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов, которые получают талидомид или леналидомид

Факторы риска

Индивидуальные факторы риска:

- Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²);
- Предшествующие тромботические события;
- Центральным венозным катетер или

Рекомендуемые действия

- Нет факторов риска или один фактор риска (индивидуальный или связанный с лимфопролиферативным заболеванием): ацетилсалициловая кислота 80-325 мг 1 раз в сутки;

искусственный водитель ритма;

- Ассоциированные заболевания и состояния: заболевания ССС, хроническая болезнь почек, диабет, острые инфекции, иммобилизация;
- Хирургические вмешательства: общая хирургия, травма, любая анестезия;
- Использование эритропоэтина;
- Тромбофилии.

Факторы риска связанные с лимфопролиферативным заболеванием:

- Само наличие лимфомы, миеломы в особенности при большой инициальной опухолевой массе;
- Повышенная вязкость крови.

Факторы, связанные с лечением:

Сочетание талидомида или леналидомида с:

- Высокими дозами дексаметазона (более 480 мг в месяц);
- Доксорубицином;
- Полихимиотерапией.

- 2 и более индивидуальных или связанных с лимфопролиферативным заболеванием факторов риска:

- Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина натрия 40 мг 1 раз в сутки);

ИЛИ

- Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3)

- Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина натрия 40 мг 1 раз в сутки);

ИЛИ

- Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3).

Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией тромбоэмболических осложнений KhoranaA.A. и соавт.

Характеристики пациента.		Баллы
Верифицированная лимфома.		1
Количество тромбоцитов до начала химиотерапии 350 тыс/мкл и выше.		1
Уровень гемоглобина ниже 100 г/л или использование эритропоэтинов.		1
Уровень лейкоцитов до начала химиотерапии выше 11 тыс/мкл.		1
ИМТ выше 35 кг/м ² .		1
Общее количество баллов	Категория риска	Риск симптомной тромбоэмболии
0	Низкий	0,8-3%
1, 2	Промежуточный	1,8-8,4%
3 и более	Высокий	7,1-41%

Рекомендации American Society of Clinical Oncology по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у онкологических больных*.

Цель	Препарат	Схема ¹
<i>Профилактика</i>		
Госпитализированные онкологические больные хирургического или терапевтического профиля	Нефракционированный гепарин	5000 ЕД каждые 8 ч ²
	Далтепарин натрия	5000 МЕ/сут
	Эноксапарин натрия	40 мг/сут
	Фондапаринукс натрия	2,5 мг/сут
<i>Лечение ТВ и ТЭЛА</i>		
Начальное	Далтепарин натрия	100 МЕ/кг каждые 12 ч
		200 МЕ/кг/сут ⁷
	Эноксапарин натрия	1 мг/кг каждые 12 ч
		1,5 мг/кг/сут ⁶
	Гепарин натрия	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ**)
	Фондапаринукс натрия	< 50 кг — 5 мг/сут
		50–100 кг — 7,5 мг/сут
		> 100 кг — 10 мг/сут
	Тинзапарин натрия	175 МЕ/кг/сут
Долгосрочное	Далтепарин натрия	200 МЕ/кг/сут в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг/сут
	Варфарин	5–10 мг/сут внутрь, дозу корректируют так, чтобы МНО составляло 2–3

***ПРИМЕЧАНИЯ.** Общая длительность антикоагулянтной терапии зависит от особенностей случая. Больным с активным злокачественным процессом обычно требуется терапия продолжительностью не менее 6 мес.

Относительные противопоказания к назначению антикоагулянтов включают следующее:

- некупируемое кровотечение;
- острая стадия внутричерепного кровоизлияния;
- расслаивающая аневризма аорты или аневризма сосудов головного мозга;
- бактериальный эндокардит;
- перикардит;
- обострение язвы желудка или других отделов ЖКТ;
- тяжелая, злокачественная артериальная гипертензия или гипертензия без надлежащего лечения;
- тяжелая травма головы;

- беременность (варфарин);
- гепариновая тромбоцитопения (гепарин, нефракционированный и низкомолекулярный);
- введение эпидурального катетера.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

¹Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.

²Используется также введение 5000 МЕ каждые 12 ч, но этот режим, по-видимому, менее эффективен.

³Длительность равна сроку госпитализации или времени до перехода на амбулаторное лечение.

⁴FDA США не одобрило применение для этой цели.

⁵Минимальный срок 5–7 дней; переход на варфарин возможен, только если МНО находится в допустимых границах 2 дня подряд.

⁶Большую роль играет выведение почками. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат назначать нежелательно; если применение все-таки необходимо, следует ориентироваться на анти-Ха-активность.

⁷Как правило, используется АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающее контрольное значение. Лучший метод определения терапевтического диапазона АЧТВ, соответствующего уровню гепарина 0,3–0,7 МЕ/мл, — это хромогенное определение уровня фактора Ха.

Приложение 8

Синдром лизиса опухоли.

При разрушении опухолевых клеток образуется пять основных субстанций, которые выводятся исключительно почками: продукты распада пурина → ксантин, гипоксантин и мочевая кислота; калий; фосфат.

Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.

При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизироваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы. Растворимость ксантина и мочевой кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой, но щелочная среда напротив благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того при $\text{pH} > 7,5$ может кристаллизироваться гипоксантин. Следовательно перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.

Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов и/или креатинина, то

мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.

Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза - 100-250 мл/м²/ час. Если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

Если адекватного диуреза несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств добиться не удастся, должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиваться в течение нескольких ближайших часов.

Тяжелый синдром острого лизиса опухоли часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, требующего массивной заместительной терапии свежемороженой плазмой (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов и нередко – проведения плазмафереза.

Профилактика синдрома лизиса опухоли

1. Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 600 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.
2. Инфузионная терапия:
 - Объем = 3000-5000 мл/м²/сутки.
- 5% раствор декстроза ↔ 0,9% раствор NaCl = 1 : 1.
 - Удельная плотность мочи < 1010.
 - Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием.
 - Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
 - Интенсивность контроля за диурезом должна соответствовать ситуации и возрасту пациента.
 - при недостаточном мочевыведении – фуросемид 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопроteinемии даже умеренной - альбумин, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
 - Инициальная инфузия - без калия. Умеренная гипокалиемия - желательна.
 - Защелачивание мочи: - NaHCO₃ 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией).
 - Регулирование необходимого объёма NaHCO₃ соответственно pH мочи.

- значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.

Лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови - Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, белок, альбумин.

Приложение 9

Коррекция водно-электролитных нарушений

Гиперурекия	• увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.
Гипекалиемия	<u>при $\text{K}^+ > 6$ ммоль/л:</u> • подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа; • как неотложное мероприятие: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, в качестве 30-минутной инфузии (это приводит только к перераспределению K^+ внутри клетки, а через 2 - 4 часа распределение K^+ возвращается к исходному. Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу); • при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + NaHCO_3 - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно. <u>при $\text{K} > 7$ ммоль/л:</u> срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.
Гиперфосфатемия	($\text{P}^{++} > 1,5$ μmol/l или 3 мг/100 мл): • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • рН мочи не должен быть более 7,0. • назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи). • при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Кальция глюконат 10% - 0,5 - 1 (-2) мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии). • если фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) или фосфат

	кальция > 6,0 ммоль/л – срочно гемодиализ.
Гипокальциемия	Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии: • кальция глюконат 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии); • контроль концентрации Mg^{++} При гипомagneзиемии: коррекция магния 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).
Олиго-/анурия	Отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час «Обычное» определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости. Возможные причины: • УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей; Инфильтрация почек. • лаборатория: K^+, Ca^{++}, моченая кислота, фосфат. • моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция. • терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме $K^+ > 6$ mmol/L.
Показания к гемодиализу	• $K^+ > 7$ mmol/L или подъём > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики; • фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт СахР > 6,0 ммоль/л; • отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час; • двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей.

Приложение 10

Перечень дополнительных лекарственных средств

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое	Аллопуринол	Внутрь	-

действие противоопухолев ых препаратов			
Антибактериальн ые средства	Офлоксацин	Внутривенно е введение	C
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенно е введение	C
	Метронидазол	Внутривенно е введение Внутрь	A
	Левифлоксацин	Внутривенно е введение Внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенно е введение Внутрь	C
	Сульфаметоксазол/тримет оприм	Внутривенно е введение Внутрь	A
Противогрибков ые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенно е введение Внутрь	B
	Итраконазол	Внутрь	B
	Флуконазол	Внутривенно е введение Внутрь	C
	Позаконазол	Внутрь	B
Противовирусны е лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенно е введение Внутрь	A
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное введение	C
	Эноксапарин	Подкожное введение	C
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	D
	Омепразол	Внутривенно е введение Внутрь	A

	Фамотидин	Внутривенно е введение	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенно е введение Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное применение	-
	Тобрамицин	Внутривенно е введение	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенно е введение Внутрь	-
	Хлоргексидин	Наружное применение	-