

ФГУ
Российский Научный Центр Рентгенорадиологии
Минздравсоцразвития

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор РНЦРР
Член-корр. РАМН,
д.м.н., профессор
_____ Солодкий В.А.
_____ 2010г.

Лечение неходжкинских лимфом
Клинический протокол С82-С85/10
Приказ № 92-0 от 20.09.2010

Исполнители

д.м.н., проф. Паньшин Г.А.

д.м.н. Сотников В.М.

д.м.н. Даценко П.В.

д.м.н. Добровольская Н.Ю.

д.м.н., проф. Боженко В.К.

д.м.н., проф. Котляров П.М.

д.м.н. Фомин Д.К.

д.м.н. Черниченко Н.В.

д.м.н., проф. Чхиквадзе В.Д.

д.б.н. Снигирева Г.П.

Лечение неходжкинских лимфом

Клинический протокол С82-85/10

Раздел 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Классификация лимфоидных опухолей ВОЗ (1999г.)

В-клеточные опухоли

I. Опухоль из В-клеток предшественников:

1. В-лимфобластная лимфома/лейкемия

II. Зрелые (периферические) В-клеточные опухоли

1. В-клеточная хроническая лимфоцитарная лейкемия/ лимфома из малых лимфоцитов

2. В-клеточная пролимфоцитарная лейкемия

3. Лимфоплазмочитарная лимфома (иммуноцитома)

4. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (+/- ворсинчатые лимфоциты)

5. Волосатоклеточная лейкемия

6. Плазмочитома/ плазмочелочная миелома

7. Экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны MALT-типа

8. Нодальная В-лимфома из клеток маргинальной зоны (+/- моноцитопидные В-клетки)

9. Лимфома из клеток центра фолликула, фолликулярная. Цитологические градации:

I тип (из малых клеток),

II тип (смешанная из малых и больших клеток),

III тип (из больших клеток)

Подтип: диффузная, преимущественно из малых клеток

10. Лимфома из клеток мантии

11. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

12. Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

13. Первичная лимфома серозных оболочек.

14. Лимфома Беркитта/ В-лимфобластная лимфома типа Беркитта

Опухоли из Т-клеток и, из клеток-естественных киллеров (ЕК-клеток)

I. Опухоль из Т-клеток предшественников:

1. Т-лимфобластная лимфома/лейкемия

II. Зрелые (периферические) Т-клеточные и ЕК-клеточные опухоли

1. Т-клеточная хроническая лимфоцитарная лейкемия / пролимфоцитарная лейкемия

2. Т-клеточный лейкоз из крупных зернистых лимфоцитов

3. Агрессивный лейкоз из ЕК-клеток

4. Т-клеточная лимфома/лейкемия (HTLV1+) взрослых

5. Экстранодальная ЕК/Т-клеточная лимфома (носовой тип)

6. Тонкокишечная Т-клеточная лимфома (с энтеропатией)
7. Гамма-дельта Т-клеточная лимфома печени и селезенки
8. Подкожная панникулитная Т-клеточная лимфома
9. Грибовидный микоз/синдром Сезари
10. Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), Т_h1-клеточные, первичный кожный тип
11. Периферические Т-клеточные лимфомы неклассифицированные

Условные цитологические категории: из клеток средней величины, смешанная из средних и крупных клеток, крупноклеточная, лимфоэпителиоидная

12. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (AILD)
13. Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), Т_h1-клеточные, первично-генерализованный тип

Оптимальная лечебная тактика для каждого из представленных выше многочисленных морфологических вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) не разработана. На практике программа лечения определяется для групп лимфом, характеризующихся сходным клиническим течением.

Все иммуноморфологические варианты НХЛ принято делить по клиническому течению на лимфомы низкой степени злокачественности (индолентные) и высокой степени злокачественности (агрессивные).

К первой группе относятся преимущественно В-клеточные лимфомы из зрелых лимфоцитов (лимфома из малых лимфоцитов, лимфоплазмочитарные лимфомы, фолликулярные лимфомы I-II типов, лимфомы из клеток маргинальной зоны, в том числе МАЛТ-лимфомы) а также некоторые Т-клеточные лимфомы кожи (грибовидный микоз).

К агрессивным лимфомам относятся мантийная лимфома, диффузные В-крупноклеточные лимфомы, лимфома Беркитта, лимфобластная лимфома, фолликулярная лимфома III типа (крупноклеточная), а также большинство Т-клеточных лимфом.

Стадии неходжкинских лимфом

Классификация по системе TNM при злокачественных лимфомах не применяется, за исключением кожных лимфом. Используется классификация по системе Ann Arbor (1971г.).

Стадия I - поражение одной лимфатической области, или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE стадия).

Стадия II - поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы, или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и их региональных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (IIE стадия).

Примечание: количество пораженных лимфатических областей может указываться следующим образом (II₃).

Стадия III - поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного

экстралимфатического органа или ткани (III E), или с поражением селезенки (III S), или поражением того и другого (III E+S).

Стадия IV - диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов; или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не региональных) лимфатических узлов.

Поражение костного мозга всегда относится к IV стадии заболевания.

Стадии лимфом желудочно – кишечного тракта.

I стадия – опухоль в пределах ЖКТ:

II одиночный очаг;

II2 множественные первичные очаги.

II стадия – опухоль, выходящая за пределы ЖКТ:

II1 стадия – поражение локальных лимфатических узлов (парагастральных, параинтестинальных);

II2 стадия – поражение других групп лимфатических узлов в пределах брюшной полости и забрюшинных;

IIЕ стадия – пенетрация серозного покрова с или без прорастания прилежащих органов и тканей (поджелудочная железа печень, ободочная кишка).

IV стадия – поражение супрадиафрагмальных лимфатических узлов или диссеминированные экстранодальные очаги.

Стадии кожных лимфом (TNM).

T1 – ограниченные пятна\бляшки (менее 10% поверхности кожи)

T2 – генерализованные пятна\бляшки (более 10% поверхности кожи)

T3 – опухолевидные образования на коже (одно или несколько)

T4 – генерализованная эритродермия (с наличием или отсутствием бляшек или опухолевидных образований)

N0 поражение лимфатических узлов по данным клинического обследования отсутствует

N1 лимфатические узлы увеличены, однако при гистологическом исследовании патологии не выявлено

N2 лимфатические узлы не увеличены, однако при гистологическом исследовании определяется их патология

N3 лимфатические узлы увеличены, и при гистологическом исследовании определяется их патология

M0 – поражение внутренних органов отсутствует

M1 – поражение внутренних органов имеется

B0 – атипичные клетки в периферической крови отсутствуют (<1000 клеток Сезари CD4+CD7- в мл)

B1 - атипичные клетки в периферической крови присутствуют (>=1000 клеток Сезари CD4+CD7- в мл)

Обследование (для всех стадий)**ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ**

1. Анамнез с описанием темпов прогрессирования лимфомы и четкими данными относительно симптомов интоксикации.
2. Физикальное обследование с детальным описанием локализации и размеров пораженных лимфатических узлов.
3. КТ грудной клетки и брюшной полости, включая малый таз.
4. УЗИ периферических лимфатических узлов, лимфатических узлов брюшной полости, таза.
5. Биопсия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани.
6. Цитология и гистология костного мозга (стерильная пункция и трепанобиопсия).
7. ЭКГ.
8. Консультация терапевта
9. Консилиум химиотерапевта, радиолога, хирурга.

ФАКУЛЬТАТИВНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

1. Рентгенография легких в двух проекциях
2. Трансторакальная пункция опухоли под рентгенологическим, УЗИ- или КТ- контролем для морфологического подтверждения диагноза у больных неходжкинскими лимфомами с первичной локализацией в легких и/или средостении.
3. Трансбронхиальная или транстрахеальная пункционная биопсия медиастинальных и перибронхиальных (бронхопульмональных) лимфатических узлов.
4. Диагностическая торакотомия у больных без морфологического подтверждения диагноза.
5. Плевральная пункция при плеврите, дренирование плевральной полости.
6. Люмбальная пункция с цитологическим исследованием ликвора.
7. Остеосцинтиграфия (при наличии клинической симптоматики)*
8. Рентгенография костей (при наличии скинтиграфических данных об очаговом поражении скелета).
9. КТ костей (при наличии скинтиграфических данных об очаговом поражении скелета).
10. МРТ головного мозга (при наличии клинической симптоматики).
11. МРТ печени с примовистом для уточнения качества и количества очаговых изменений печени (неясные данные УЗИ, РКТ)
12. Лапароскопия (при первичных лимфомах абдоминальных лимфатических узлов).
13. Статическая нефросцинтиграфия (при планируемом облучении абдоминальных лимфатических узлов, селезенки, желудка).
14. КТ- совмещенная скинтиграфия всего тела с галлием 67 цитратом.
15. Сцинтиграфия брюшной полости с мечеными технецием 99 эритроцитами (при очаговых изменениях печени).
16. Фибролярингоскопия (при первичной локализации в лимфоидной ткани глотки).

17. Эхокардиография.
18. Эзофагогастродуоденоскопия.
19. Колоноскопия у больных с первичной локализацией опухоли в толстой кишке.
20. Консультация окулиста.
21. Консультация гинеколога.
22. Консультация невропатолога.
23. КТ лицевого черепа (при локализации лимфомы в придаточных пазухах носа, орбитах, глотке).
24. Консультация, пересмотр цитологических препаратов.
25. Консультация, пересмотр гистологических препаратов.
26. Молекулярно-генетическое исследование FISH – методом.

Примечание.

В связи с тем, что неходжкинская лимфома может локализоваться в любом органе и ткани, в каждом конкретном случае может быть дополнительно использован любой, кроме перечисленных выше, метод медицинской визуализации адекватный имеющейся клинической ситуации и привлечен любой специалист, специализирующийся на заболеваниях данного органа. Например, при неходжкинской лимфоме молочной железы обязательна консультация маммолога, совместно с лечащим врачом определяющего необходимый комплекс специальных диагностических методов, а при лимфоме тонкой кишки возможно использование капсульной эндоскопии.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Исследование крови на антигены гепатита.
2. Реакция Вассермана.
3. Определение антител к ВИЧ инфекции.
4. Определение группы крови.
5. Исследование крови на резус-фактор.
6. Анализ крови общий при лучевом лечении и химиотерапии не менее 1 раза в неделю на протяжении курса лечения.
7. Анализ крови биохимический 1 раз до начала химиотерапии и лучевого лечения, повторный – по показаниям.
8. Анализ мочи общий при лучевом лечении и химиотерапии 1 раз в 7-10 дней.
9. Анализ крови общий (не менее 1-2 раза до операции, на 2-й, 3-й, 5-й день после операции, за 2 дня до выписки).
10. Анализ крови биохимический не менее 1-2 раза до операции, на 2-й день после операции, перед выпиской по показаниям.
11. Проточная цитофлюорометрия периферической крови, костного мозга (у больных с лейкоцитозом и лимфоцитозом периферической крови).

Примечание: — исследования, упомянутые в п.п. 1-5, выполняют до начала обследования

Общие принципы лечения.

Программа лечения определяется в зависимости от групповой идентификации заболевания в соответствии с иммуноморфологическим вариантом лимфомы, стадией заболевания и локализацией лимфомы.

На практике I и II стадии объединяют в группу локальных лимфом, а III-IV стадии – в группу генерализованных лимфом.

Таким образом, основываясь на иммуноморфологической классификации, характере клинического течения и стадии заболевания выделяются четыре основных терапевтических группы больных неходжкинскими лимфомами:

- локальные индолентные;
- генерализованные индолентные;
- локальные агрессивные;
- генерализованные агрессивные.

Раздел 2. ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (I-II СТАДИИ)

2.1. Комбинированное (химиотерапия+лучевая терапия)

2.2. Лучевое лечение

2.3. Хирургическое лечение

2.1. Комбинированное лечение (химиотерапия+лучевая терапия) – проводится у больных со II стадией заболевания, либо с массивным поражением лимфатических узлов (более 5 см), наличием симптомов интоксикации.

Химиотерапия(I этап)

Проводится 4-6 курсов химиотерапии (см. раздел 7.1)

Лучевая терапия (II этап)

Облучение зон исходного поражения РОД 2Гр, СОД 20Гр (при полной регрессии опухоли в результате химиотерапии), СОД 30-36Гр (при неполной регрессии опухоли или стабилизации в результате химиотерапии).

2.2. Лучевое лечение. Проводится у больных с I стадией заболевания, без массивного поражения лимфатических узлов, без симптомов интоксикации.

Облучение зоны исходного поражения РОД 2Гр, СОД 20Гр, затем локальное облучение до СОД 36-44Гр.

2.3. Хирургическое лечение.

Проводится в отдельных случаях при экстралимфатической локализации опухоли (IE стадия - щитовидная железа, яичники, кожа) как диагностическая и лечебная процедура при возможности выполнения органосохраняющей и косметически приемлемой операции.

Раздел 3. ЛЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (III-IV СТАДИИ)

- 3.1. Химиотерапия
- 3.2. Комбинированное (химиотерапия+лучевая терапия)
- 3.3. Лучевое лечение

3.1. Химиотерапия. Проводится 4-8 курсов химиотерапии (см. раздел 7.1)
 3.2. Комбинированное (химиотерапия+лучевая терапия). Проводится у больных с массивным поражением отдельных групп лимфатических узлов и/или экстранодальными очагами лимфомы, а также при неполной регрессии отдельных очагов поражения.

Химиотерапия(I этап)

Проводится 4-8 курсов химиотерапии (см. раздел 7.1)

Лучевая терапия (II этап)

Облучение зон исходного массивного поражения, экстранодальных очагов, РОД 2Гр, СОД 10-20Гр (при полной регрессии опухоли в результате химиотерапии), СОД 20-36Гр (при неполной регрессии опухоли или стабилизации в результате химиотерапии).

3.3. Лучевое лечение. Проводится с целью улучшения качества жизни у больных с длительным стабильным течением генерализованных лимфоцитарных и фолликулярных лимфом, в отношении которых избрана выжидательная тактика ведения, либо у больных с противопоказаниями к лекарственному лечению. Облучаются отдельные клинически или косметически значимые очаги (значительно увеличенные периферические, висцеральные лимфатические узлы, селезенка, лимфоидные опухоли орбиты, носо- и ротоглотки).

РОД -0,5Гр-2Гр, СОД – 4-20Гр.

Раздел 4. ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (I-II СТАДИИ)

4.1. Комбинированное (химиотерапия+лучевая терапия).

Химиотерапия(I этап)

Проводится 4-6 курсов химиотерапии (см. раздел 7.2)

Лучевая терапия (II этап).

Проводится через 3-4 недели после окончания химиотерапии у больных с достигнутой полной ремиссией, частичной ремиссией или стабилизацией. У больных, резистентных к химиотерапии, с наличием симптомов интоксикации и лабораторными признаками активности заболевания (увеличение СОЭ, ЛДГ) лучевая терапия как правило не проводится ввиду неэффективности.

Методика. Облучение всех зон исходного поражения, РОД 2Гр, СОД 36-40Гр (при полной регрессии опухоли в результате химиотерапии), СОД 44-50Гр (при неполной регрессии опухоли или стабилизации в результате химиотерапии).

Раздел 5. ЛЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (III-IV СТАДИИ)

5.1. Химиотерапия.

5.2. Комбинированное (химиотерапия + лучевая терапия).

5.1. Химиотерапия.

Показана у больных с поражением костного мозга, лейкоемизацией, множественным очаговым поражением паренхиматозных органов. Проводится 6-8 циклов интенсивной химиотерапии (см. раздел 7.2)

5.2. Комбинированное (химиотерапия + лучевая терапия).

Химиотерапия (I этап)

Проводится 6-8 курсов химиотерапии (см. раздел 7.2)

Лучевая терапия (II этап).

Проводится через 3-4 недели после окончания химиотерапии у больных с достигнутой полной ремиссией, частичной ремиссией или стабилизацией. У больных, резистентных к химиотерапии, с наличием симптомов интоксикации и лабораторными признаками активности заболевания (увеличение СОЭ, ЛДГ) лучевая терапия как правило не проводится ввиду неэффективности.

Методика. У больных с достигнутой в результате химиотерапии полной ремиссией планируется облучение зон наиболее вероятных истинных рецидивов - исходно массивных и экстранодальных очагов в РОД 2Гр, СОД 36-40Гр.

У больных с частичной ремиссией или стабилизацией (неполная регрессия отдельных очагов) проводится их локальное облучение в СОД 36-50Гр.

Раздел 6. ЛЕЧЕНИЕ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ОТДЕЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

6.1. Лимфомы желудочно-кишечного тракта

6.1.1. Лимфомы желудка.

6.1.1.1. МАЛТ-лимфомы желудка ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*

Антибактериальная терапия (1 этап).

Амоксициллин или Кларитромицин 0,5х2раза в день внутрь до еды – 7 дней

Де-Нол 1табл. X 4 раза в день до еды – 28 дней

Трихопол 0,25 x 3 раза в день после еды – 7 дней

Примечание. Возможно использование альтернативных схем антибактериальной терапии или смена их в процессе лечения.

При отсутствии эффекта от антибактериальной терапии проводится химиолучевое лечение по программам лечения локальных индолентных лимфом.

6.1.1.2. Агрессивные варианты лимфом желудка (крупноклеточные лимфо-

мы).

Химиолучевое лечение в соответствии со стадией заболевания (разделы 4,5). Показания к хирургическому лечению определяются наличием осложнений (распад опухоли, профузное кровотечение, угроза перфорации).

6.1.2. Лимфомы тонкой кишки.

Как правило, диагностируются после хирургического вмешательства и в подавляющем большинстве случаев относятся к агрессивным лимфомам. Независимо от стадии заболевания проводится химиотерапия (4-8 циклов) (см раздел 7.2). Показаниями к последующей лучевой терапии являются наличие остаточной опухоли, вовлечение регионарных лимфатических узлов (см. разделы 4, 5).

6.1.3. Лимфомы толстой кишки.

В толстой кишке встречаются как индолентные, так и агрессивные варианты неходжкинских лимфом. При I стадии заболевания и индолентном морфологическом варианте возможно хирургическое лечение, как альтернатива лучевой терапии. При агрессивных вариантах лимфомы проводится химиолучевое лечение (см. разделы 4, 5). Показания к хирургическому лечению определяются наличием осложнений (кишечная непроходимость, угроза перфорации).

6.2. Лимфомы ЦНС.

Характеризуются агрессивным течением, химио и радиорезистентностью. Проводятся 6-8 курсов химиотерапии по схемам с высокими дозами метотрексата с последующей лучевой терапией на весь объем головного мозга РОД 2Гр до СОД 30-36Гр и далее локальное облучение опухоли до СОД 56-60Гр. При лимфомах с первичной локализацией в спинном мозге СОД лучевой терапии не должны превышать 46Гр, в области конского хвоста – 50Гр.

6.3. Лимфомы кожи.

6.3.1. В-клеточные лимфомы кожи индолентные.

Как правило, диагностируются в стадии T1N0M0. Лечение локальное: хирургическое или лучевая терапия. Выбор метода лечения определяется возможностью радикального удаления опухоли без косметического дефекта. При нерадикальном удалении проводится послеоперационная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 36Гр.

Лучевая терапия – локальное облучение РОД 2Гр, до СОД 36-44Гр.

6.3.2. В-клеточные лимфомы агрессивные.

Химиолучевое лечение в соответствии со стадией (см. разделы 4, 5)

6.3.3. Т-клеточные лимфомы кожи.

1. Лучевая терапия.
2. Химиотерапия.
3. Комбинированное (химиотерапия+лучевая терапия).

1. Лучевая терапия.

Проводится в стадиях T1-3 N0 M0 B0. Облучение пораженных участков кожи

электронным излучением 3-6Мэв вплоть до тотального облучения. РОД 2Гр, СОД 36, локально на отдельные остаточные очаги 44Гр-46Гр.

2. Химиотерапия.

Проводится в стадиях T1-4 N1-3 M0-1V0-1 - Проводится 6-8 курсов химиотерапии для T-клеточных лимфом (см. раздел 7.2).

3. Комбинированное (химиотерапия+лучевая терапия).

Проводится в стадиях T1-4 N1-3 M0-1V0-1

Химиотерапия(I этап)

Проводится 6-8 курсов химиотерапии для T-клеточных лимфом (см. раздел 7.2)

Лучевая терапия (II этап).

Проводится через 3-4 недели после окончания химиотерапии у больных с частичной ремиссией, стабилизацией или отсутствием эффекта.

Облучение пораженных участков кожи электронным излучением 3-6Мэв вплоть до тотального облучения. РОД 2Гр, СОД 36Гр, локально на отдельные остаточные очаги – 44-46Гр.

6.4. Лимфомы женских половых органов, молочной железы, щитовидной железы.

Программа лечения определяется морфологическим вариантом и стадией заболевания по общему принципу (см. разделы 2-5). Однако при локальных индолентных лимфомах данных локализаций (I стадия) возможно хирургическое лечение, как альтернатива лучевой терапии.

6.5. Лимфома яичка.

Ввиду высокой агрессивности течения с билатеральным поражением яичек, поражением костного мозга и центральной нервной системы используется комплексная программа лечения:

1 этап – орхфуникулэктомия.

2 этап – 6-8 курсов химиотерапии (СНОР, R-СНОР, R-СНОЕР) с профилактическим интратекальной химиотерапией (метотрексат+цитозар)

3 этап – (у больных с полной или частичной ремиссией после химиотерапии) - облучение мошонки (при I стадии), мошонки, лимфатических узлов таза и парааортальных (при II стадии) – в СОД – 30-36Гр. Если в результате химиотерапии не получено полной ремиссии СОД увеличивается до 36-45Гр. Лучевая профилактика поражения ЦНС проводится у больных с достигнутой полной ремиссией – облучение всего объема головного мозга РОД 1,5Гр СОД – 18Гр.

Пребывание в стационаре:

Койко-день до начала лечения – 3-5 дней

Койко-день при выполнении лучевого лечения: РОД 2Гр, СОД – 50Гр – 39 дней; СОД 40Гр – 32 дня, СОД 30Гр – 23-25 дней, СОД 20Гр – 16-18 дней.

Койко-день при выполнении неoadьювантной полихимиотерапии 1-14

дней (в зависимости от схемы, см. Раздел 7).

Койко-день при выполнении хирургического лечения – 14-21 день (21 день при гастрэктомии).

После лечения больным неходжкинскими лимфомами проводится активное наблюдение с контрольным обследованием в 1-й год раз в 3 месяца, 2–4-й год – 1 раз в 6 месяцев, 5-й и последующие годы – 1 раз в год.

Раздел 7. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ.

7.1. Химиотерапия индолентных лимфом,

Схема	Доза, мг/м ²	Дни введения	Периодичность (дни)	Койко-день
	Хлорамбуцил 16 внутрь	1-5	21-28	амбулаторно
	Мабтера (ритуксимаб) 375 в/в длительно	1	7	1-3
	Флударабин 25 в/в	1-5	28	6-7
FC	Флударабин 25 в/в Циклофосфан 300 в/в	1-3 1-3	21	4-5
FM	Флударабин 25 в/в Митоксантрон 10 в/в	1-3 1	21-28	4-5
FCM	Флударабин 25 в/в Циклофосфан 200 в/в Митоксантрон 6 в/в	1-3 1-3 1	21-28	4-5
FMD	Флударабин 25 в/в Митоксантрон 10 в/в Дексаметазон 20 мг внутри	1-3 1 1-5	21-28	6-7
COP	Циклофосфан в/в-в/м 400 Винкристин в/в 1,4 Преднизолон внутрь 60	1-5 1 1-5	21-28	6-7

Примечание. При CD20-положительных В-клеточных лимфомах схемы COP, FC, FCM сочетаются с введением Мабтеры (ритуксимаба) 375 мг/кв.м в/в длительно в первый день химиотерапии (схемы R-COP, R-FC, R-FCM).

7.2..Химиотерапия агрессивных лимфом.

Схема	Доза, мг/м ²	Дни введения	Периодичность (дни)	Койко-день
CHOP 21	Циклофосфан в/в 750 Доксорубицин в/в 50	1 1	21	7-8

	Винкрестин в/в 1,4 Преднизолон внутрь 60	1 1-5		
СНОЕР 21	Циклофосфан в/в 750 Доксорубин в/в 50 Винкрестин в/в 1,4 Этопозид в/в 100 Преднизолон внутрь 60	1 1 1 3-5 1-5	21	7-8
СНОР 14	Циклофосфан в/в 750 Доксорубин в/в 50 Винкрестин в/в 1,4 Преднизолон внутрь 60 Филграстим 300 мкг	1 1 1 1-5 6-11	14	14
СНОЕР 14	Циклофосфан в/в 750 Доксорубин в/в 50 Винкрестин в/в 1,4 Этопозид в/в 100 Преднизолон внутрь 60 Филграстим 300 мкг	1 1 1 3-5 1-5 6-11	14	14
ДНАР	Цисплатин 100 в/в 24- часовая инфузия Цитарабин 2000 в/в 3- часовая инфузия 2 раза в день Дексаметазон 30 в/в	1 2 1-4	28-35	14
ESHAP	Этопозид 60 в/в 1-часовая инфузия Метилпреднизолон 500 внутри Цитарабин 2000 в/в 2- часовая инфузия Цисплатин 25 в/в	1-4 1-4 5 1-4	28	14

Примечание. При CD20-положительных В-клеточных лимфомах схемы СНОР и СНОЕР предваряются введением Мабтеры (ритуксимаба) 375 мг/кв.м в/в длительно в первый день с последующим введением химиопрепаратов на 2-6 дни (схемы R-СНОР, R-СНОЕР).

ПРИЛОЖЕНИЕ.

1. Критерии оценки непосредственных результатов лечения неходжкинских лимфом

Полная ремиссия

Полное исчезновение всех проявлений болезни и связанных с ней симптомов

Для лимфом, накапливающих 18-фтордезоксиглюкозу: возможно наличие остаточных очагов любого размера, если они ПЭТ-негативны при том, что исходно они накапливали ФДГ.

Для лимфом, не накапливающих 18-фтордезоксиглюкозу, или обладающих переменным накоплением: должна произойти нормализация всех очагов по КТ

Селезенка и печень должны быть нормальных размеров по физикальным данным

Отсутствие поражения костного мозга по морфологическому исследованию. В неясных случаях должна использоваться иммуногистохимия.

Понятие неподтвержденная полная ремиссия для пациентов, подвергающихся ПЭТ больше не существует: кроме тех больных, у которых имеются очаги неопределенного генеза в костном мозге после терапии.

Частичная ремиссия

Сокращение более, чем на 50% суммы наибольших размеров, по крайней мере, 6 очагов. Если очаг один, то его наибольший поперечный диаметр должен сократиться, по крайней мере, на 50%.

Не должно быть новых очагов, ни один из старых очагов не должен увеличиться в размерах

Для лимфом, накапливающих 18-фтордезоксиглюкозу или для лимфом, которые исходно были позитивны по ПЭТ: наличие сигнала хотя бы из одной из исходно пораженных областей

Для лимфом, не накапливающих 18-фтордезоксиглюкозу, или обладающих переменным накоплением: сохранение очагов поражения по КТ

Если костный мозг исходно поражен, то при наличии других очагов, он не имеет значения.

Стабилизация болезни

1. Меньше чем при частичной ремиссии (см выше) уменьшение размеров опухолей. при отсутствии данных за прогрессию (см ниже)
2. ПЭТ сигнал поступает из ранее выявленных по ПЭТ очагов

Прогрессия болезни

1. Сокращение менее, чем на 50% суммы наибольших размеров, по крайней мере, 6 очагов. Если очаг один, то его сокращение менее, чем на 50%.
2. Появление любого нового очага, несмотря на то, что все другие сократились в размерах
3. Для лимфом, накапливающих 18-деоксифлуороглюкозу или для лимфом, которые исходно были позитивны по ПЭТ: наличие после лечения сигналов из пораженных областей при условии, что размер очага не меньше предела разрешения ПЭТ.

Рецидив у больных, достигших полной ремиссии

1. Появление любого нового очага или симптома, связанного с болезнью
2. Увеличение по крайней мере на 50% наибольшего диаметра ранее выяв-

ленного очага болезни или суммы максимальных размеров многих очагов
 3. Появление ПЭТ-сигнала при лимфомах, накапливающих 18-фтордезоксиглюкозу или лимфомах, которые исходно были позитивны по ПЭТ. Размер очага не важен; при условии, что размер очага не меньше предела разрешения ПЭТ.

Интерпретация увеличенных лимфоузлов во время прогрессии или рецидива.
 Наименьший диаметр засчитываемого в проявление болезни лимфоузла должен быть больше 1 см.

Если размер лимфоузла в ремиссии был от 1 до 1,5 см, то его наибольший диаметр должен увеличиться на 50% и, в любом случае, быть больше 1,5 см
 Если максимальный диаметр лимфоузла в ремиссии был 1,5 см, он должен стать больше 2 см.

2. Критерии оценки отдаленных результатов лечения

-общая выживаемость (OS) - от начала лечения до смерти от любого заболевания)

-общая болезньспецифичная выживаемость (DSS)- от начала лечения до смерти от основного заболевания)

-безрецидивная выживаемость (DFS -БРВ) - только для больных с полной ремиссией от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива.

-бессобытийная выживаемость, (EFS) - от начала лечения до любого отрицательного события – отсутствие ПР, прогрессирование, осложнение лечения, смерть от любой причины, позднее осложнение, угрожающее жизни.