

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

Д.м.н, профессор, Зуков Руслан Александрович

**РЕФЕРАТ**

на тему:

**«Лечение первичной экстранодальной диффузной В-  
крупноклеточной лимфомы»**

Выполнил:

клинический ординатор 1 года специальности ОНКОЛОГИЯ

Степанов Николай Андреевич

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н, доцент, Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск

2023

## Оглавление

<b>Введение.....</b>	<b>3</b>
<b>Протокол терапии больных ПЭ-ДВККЛ моложе 55 лет с ФНП и без них.....</b>	<b>8</b>
<b>Обследование перед началом терапии.....</b>	<b>9</b>
<b>Критерии эффективности терапии.....</b>	<b>11</b>
<b>Схема лечения.....</b>	<b>12</b>
<b>Алгоритм ведения больных ПЭ-ДВККЛ моложе 55 лет с ФНП и без них.....</b>	<b>16</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>18</b>

## **Введение.**

Первичные экстранодальные лимфомы - это гетерогенная группа злокачественных заболеваний лимфатической природы, первично возникающих вне гемопозитических органов (лимфоузлов, селезенки, тимуса, костного мозга, миндалин).

За последние десятилетия благодаря развитию молекулярно-генетических методов исследования были выделены новые нозологические формы лимфатических опухолей. Однако помимо нозологической характеристики очень важна и топическая принадлежность, которая во многом определяет биологию опухоли. Несмотря на крайнюю гетерогенность первичных экстранодальных лимфом, они обладают четко очерченными клиническими и биологическими особенностями, отличающими их от нодальных аналогов. Так, можно с высокой долей вероятности предположить морфо-иммунологический вариант опухоли в зависимости от топике еще до получения результатов морфологического исследования. Например, в веществе головного мозга практически всегда диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) из активированных В-лимфоцитов (постгерминального происхождения), а в оболочках - лимфома из клеток маргинальной зоны. До 90% всех лимфатических опухолей желудка приходится на ДВККЛ, как герминального, так и постгерминального происхождения, а при кожных поражениях В-клеточные лимфомы составляют всего 25%.

Известно, что почти 90% первичных экстранодальных лимфом имеют В-клеточную природу. В-клеточные первичные экстранодальные лимфомы (далее обозначаются как ПЭЛ) составляют около 20-30% всех впервые диагностируемых лимфом и могут поражать любой орган, но самыми частыми первичными экстранодальными локализациями являются желудок (до 20% случаев), головной мозг (до 14%) и кожа (около 13% случаев). Около 8% от всех ПЭЛ составляют мультиэкстранодальные поражения. Реже всего поражаются эндокринные и молочные железы, мышцы, сердечно-сосудистая система.

Основными критериями первичной принадлежности к тому или иному экстранодальному органу являются наличие доминирующего поражения в пределах этого органа без вовлечения лимфатических узлов или с вовлечением только регионарных лимфоузлов, без распространенной периферической лимфаденопатии, вовлечения костного мозга, селезенки и признаков лейкемизации. В ряде случаев даже по этим критериям сложно установить истинное экстранодальное происхождение лимфомы. Ряд авторов предлагает еще один добавочный критерий - экстранодальное поражение должно при прочих равных условиях составлять более 75% от нодального компонента.

Стадирование для ПЭЛ проводится по модифицированной системе Ann Arbor. Важно отметить, что стадии не отражают истинную биологию опухоли и не определяют прогноз при ПЭЛ. Особенно это касается стадии IVE, так как некоторые множественные экстранодальные поражения могут иметь благоприятный прогноз. С другой стороны, ДВККЛ центральной нервной системы (ДВККЛ-ЦНС) имеет всегда локальную стадию, но прогностически крайне неблагоприятна.

Клиническая картина ПОЛ значительно варьирует в зависимости от локализации. На первый план обычно выходят неспецифические симптомы, свидетельствующие о нарушении функции того или иного пораженного органа. От первых симптомов до установления диагноза обычно проходит довольно длительное время, особенно если

необходимы исследования посредством инвазивных методов труднодоступных органов, таких как печень, миокард, головной мозг. Например, клиническое течение первичной экстранодальной ДВККЛ желудка неспецифично и трудноотличимо от аденокарциномы или язвенной болезни желудка. Доминируют болевой синдром, тошнота и рвота, снижение массы тела, реже признаки кровотечения, перфорации желудка или непроходимости ЖКТ (менее 1% случаев). При первичной экстранодальной ДВККЛ желудка основным методом диагностики является эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. При эндоскопическом исследовании обычно выявляется инфильтративно-язвенное поражение различных отделов желудка, однако возможен подслизистый и мультифокальный рост опухоли, при котором эндоскопия не позволяет определить истинные размеры опухоли, состояние стенки желудка, регионарных лимфоузлов, признаки инвазивного роста в соседние органы. В таких случаях применяется эндосонография желудка. При первичной экстранодальной ДВККЛ костей наиболее точным методом структурной диагностики является МРТ. Описаны случаи, когда при распространенной опухолевой инфильтрации, локализованной только в костном мозге, наблюдалось отсутствие соответствующих патологических изменений при КТ, рентгенографии и сцинтиграфии. В таких случаях только при МРТ удается оценить истинный объем поражения. Наиболее информативен T1-взвешенный режим с в/в контрастированием, при котором определяются патологические зоны изоинтенсивного или гипоинтенсивного сигнала. ПЭТ, проведенная в режиме исследования «всего тела», позволяет выявить отдаленные внекостные очаги, что важно для оценки распространенности заболевания. Как видим, локализация определяет и объем диагностических мероприятий для наиболее точной оценки объема поражения. Однако опыт большинства клиник обычно ограничен единичными наблюдениями, не объединенными единым диагностическим протоколом.

В связи с крайней гетерогенностью заболевания значительную сложность составляет и выработка единого протокола лечения ПЭЛ. Учитывая локальность поражения, у этих больных часто проводится хирургическое лечение. Больные подвергаются неоправданным хирургическим вмешательствам, обычно не радикальным, снижающим качество жизни и в дальнейшем ограничивающим проведение оптимальной химиотерапии. Частота инвалидизирующих гастрэктомий, резекций вещества головного мозга, легких, поджелудочной железы, печени, кишечника, матки, яичников, яичек, щитовидной железы, костей и т. д. при ПЭЛ достигает 80%. Поэтому при максимальном использовании возможностей современной ПХТ показания к хирургическому вмешательству при ПЭЛ должны быть ограничены рамками диагностических манипуляций и устранения острой хирургической патологии (кровотечение, перфорация полого органа, сдавление спинного мозга при патологическом переломе позвонков и т. д.).

Установлено, что ПЭЛ обладают высокой чувствительностью к химиотерапии. Разработка рациональной органосохраняющей химиотерапии крайне важна, особенно в случае такой высокоагрессивной

ПЭЛ, как ДВККЛ.

Первичная экстранодальная ДВККЛ (ПЭ-ДВККЛ) - самая частая лимфатическая опухоль из всей группы ПЭЛ (до 80% случаев). ДВККЛ является гетерогенной группой лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные В-лимфоидные клетки с выраженным

атипизмом и полиморфизмом, с размером ядра в два и более раз превышающим размер ядра малого лимфоцита. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но могут быть разбросаны среди зрелых В-лимфоцитов, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или формировать очаговые скопления.

В зависимости от локализации и ответа на ПХТ по схеме СНОР экстранодальные ДВККЛ можно разделить на химиочувствительную и химиорезистентную группы (рис. 1).

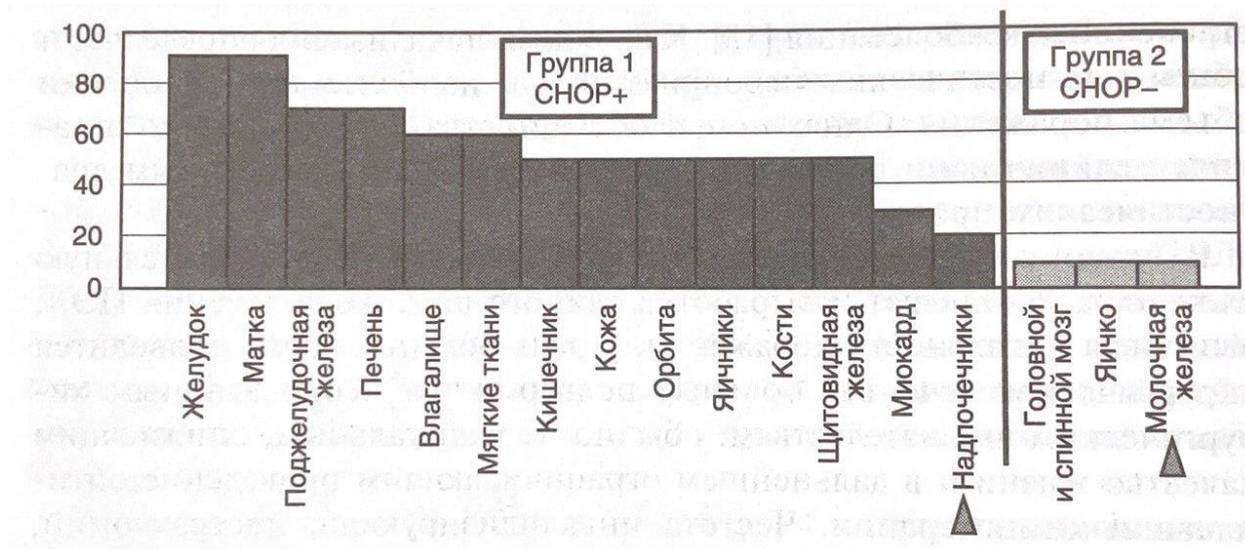


Рисунок 1. Пятилетняя ОВ при экстранодальной ДВККЛ на фоне терапии СНОР в зависимости от локализации.

В группе химиочувствительных ПЭ-ДВККЛ возможно добиться 68 и 64% 5-летней общей и бессобытийной выживаемости при использовании только схемы R-CHOP. При наличии факторов неблагоприятного прогноза (ФНП), к которым относятся распространенные стадии заболевания, повышенная активность ЛДГ, опухоль размером более 10 см и наличие В-симптомов, эти показатели снижаются до 51 и 49% соответственно. При других локализациях опухоли (головной и спинной мозг, задние камеры глаза, яичко, молочная железа) ПХТ по схеме R-CHOP практически неэффективна, что также требует поиска новых терапевтических решений. При рецидиве опухоли обычно резистентна к применяемым в дальнейшем интенсивным схемам ПХТ.

С появлением новых возможностей сопроводительной терапии схема R-CHOP перестает быть «золотым стандартом» при лечении ДВККЛ. Появляется все больше доказательств, что повысить эффективность терапии, особенно в прогностически неблагоприятной группе ДВККЛ, можно лишь при ее интенсификации. Высокодозная ПХТ, традиционно рекомендуемая при рецидиве ДВККЛ, все чаще применяется в качестве первой линии терапии.

С 2002 г. в НИИ гематологии МЗ РФ для лечения первичной экстранодальной ДВККЛ успешно применяется модифицированная программа mNHL-BFM-90. В группе больных химиочувствительной ПЭ-ДВККЛ с ФНП отмечено достоверное увеличение 5-летней общей и бессобытийной выживаемости до 87%. У больных ДВККЛ с поражением

желудка и кишечника программа mNHL-BFM-90 позволила получить ремиссии в 100% случаев.

Однако терапия по данной программе связана с высокой гематологической токсичностью и частыми инфекционными осложнениями, что значительно затрудняет ее применение у пожилых больных и пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Поэтому в настоящее время продолжается поиск наиболее рациональных схем ПХТ, схожих с программой mNHL-BFM-90 по эффективности, но менее токсичных.

С 2013 г. в нашей клинике проводится пилотное исследование по оценке эффективности и переносимости программы R-EPOCH/ R-HMA (NRCH-NHL-2013). При медиане наблюдения 16 месяцев ОВ составила 81,0%, а БРВ - 78,2%. При анализе выживаемости пациентов в зависимости от возраста было выявлено, что у больных старше 55 лет результаты оказались лучше: при той же медиане наблюдения ОВ у больных < 55 лет составила 71%, у больных > 55 лет - 93%. Смертей по причине токсичности отмечено не было. Гематологическая токсичность 4 степени наблюдалась только после курсов R-HMA, средняя продолжительность гранулоцитопении составила 4 дня. Исходя из этого данная программа может быть рекомендована пациентам старше 55 лет с впервые выявленной первичной экстранодальной ДВККЛ с наличием ФНП в качестве первой линии терапии.

Основной целью данного протокола является повышение эффективности лечения больных ПЭ-ДВККЛ за счет интенсификации терапий по программам R-mNHL-BFM-90 и R-EPOCH/R-HMA, дифференцированной в зависимости от возраста пациентов (рис. 2).

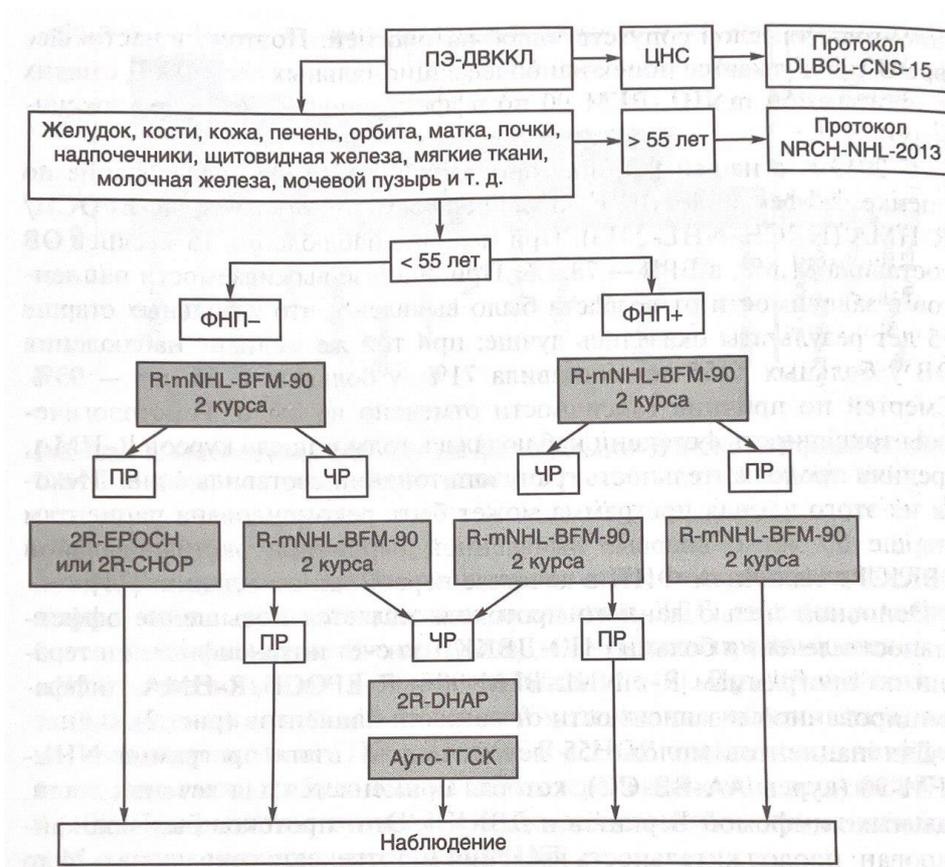


Рисунок 2. Схема терапии больных ПЭ-ДВККЛ моложе 55 лет с факторами неблагоприятного прогноза и без них.

Для пациентов моложе 55 лет за основу взята программа NHL-BFM-90 (курсы AA-BB-CC), которая применяется для лечения детей, больных лимфомой Беркитта и ДВККЛ. Этот протокол был модифицирован: продолжительность введения метотрексата сокращена с 24 до 12 часов, доза снижена с 5 г/м<sup>2</sup> до 1 г/м<sup>2</sup>. Однако поскольку у детей с лимфомой Беркитта и ДВККЛ из группы неблагоприятного прогноза по МПИ снижение дозы метотрексата с 5 г/м<sup>2</sup> до 1,5 г/м<sup>2</sup> ухудшало результаты лечения, для повышения эффективности к блоку А был добавлен доксорубин, 50 мг/м<sup>2</sup> в день 3, а к блоку С - метотрексат, 1,0 г/м<sup>2</sup> в течение 12 часов. Больным моложе 55 лет с ФНП проводится 4 блока АВ АВ, больным моложе 55 лет без ФНП - 2 блока АВ и 2 курса R-ЕРОСН. Пациентам ПЭ-ДВККЛ костей моложе 55 лет с ФНП проводятся блоки АСАС.

У пациентов старше 55 лет (исключая ПЭ-ДВККЛ ЦНС) используется программа R-DA-ЕРОСН/R-НМА (см. протокол NRCN-NHL-2013). У пациентов ПЭ-ДВККЛ ЦНС используется протокол DLBCL-CNS-15.

## **Протокол терапии больных ПЭ-ДВККЛ моложе 55 лет с ФНП и без них.**

Критерии включения в протокол и исключения из него

*Критерии включения в протокол:*

1. Диагноз ДВККЛ, установленный на основании морфологического, иммуногистохимического исследования биоптатов опухоли.
2. Первичное поражение экстранодального органа.
3. Возраст 18-55 лет.

*Критерии исключения из протокола:*

1. ВИЧ-инфекция.
2. Наличие в анамнезе других В-клеточных лимфатических опухолей.
3. Признаки вовлечения костного мозга, генерализованной периферической лимфаденопатии, массивной спленомегалии или увеличения лимфоузлов средостения.
4. Хроническая сердечная недостаточность, класс III-IV по NYHA, фракция выброса менее 50%, нестабильная стенокардия, синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 мин<sup>-1</sup>), АВ-блокада II-III степени, инфаркт миокарда.
5. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев мочекишечной нефропатии на фоне синдрома распада опухоли.
6. Абсолютное число нейтрофилов  $< 2 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов  $< 50 \times 10^9$ /л.
7. Сепсис, септический шок или другая активная инфекция, угрожающая жизни больного.
8. Гепатит В или С в стадии обострения.
9. Печеночная недостаточность, острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень сывороточного билирубина более чем в 1,5 раза выше нормы, активность АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше нормы, протромбиновый индекс менее 70%).
10. Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка  $> 30$  дыхательных движений в минуту, P.O, менее 70 мм рт. ст.), при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2-3 дней.
11. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг).
12. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).
13. Декомпенсированный сахарный диабет.
14. Беременность.
15. Первичное поражение ЦНС, яичек.

## **Обследование перед началом терапии.**

1. Общий анализ крови (при наличии анемии - с подсчетом ретикулоцитов).
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (уровни общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, электролитов, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, амилазы).
4. Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (по показаниям).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, уровень фибриногена, XIIa-зависимый фибринолиз).
6. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи.
7. Исследование крови на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис.
8. Определение группы крови и резус-фактора.
9. Проба Реберга (или клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта).
10. ЭКГ.
11. ЭхоКГ.
12. КТ органов брюшной полости, грудной клетки, малого таза (по показаниям - органов шеи).
13. УЗИ брюшной полости, периферических лимфоузлов, малого таза.
14. МРТ органов малого таза, головного и спинного мозга (по показаниям).
15. ПЭТ «всего тела» с F-фтордезоксиглюкозой.
16. Для женщин - осмотр гинеколога.
17. Трепанобиопсия: морфологическое и цитологическое исследование, определение В-клеточной клональности методом ПЦР.
18. Фиброгастроуденоскопия, колоноскопия с биопсией (при первичном поражении ЖКТ или по показаниям).
19. Лапароцентез, плевральная пункция (по показаниям) с цитологическим, иммунофенотипическим, цитогенетическим исследованиями.
20. Биопсия лимфоузла или другого пораженного органа при технических сложностях, невозможности получения достаточного количества материала из желудка.
21. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов опухоли на гистологических срезах парафинных блоков (CD20, CD79a, CD10, CD34, TdT, MUM-1, CD138, ALK, CD30, CD5, BCL2, BCL6, Ki-67, sIg).

22. Цитологическое исследование (обязательно приготовить несколько не окрашенных мазков в случае необходимости цитогенетического исследования методом FISH).

23. Цитогенетическое исследование (FISH на отпечатках опухоли или гистологических срезах парафиновых блоков) для выявления t(8;14). По показаниям - исследование на t(11;14) и t(14;18), перестройку генов c-MYC, BCL-2, BCL-6, TP53.

При ПЭ-ДВККЛ с поражением костей для цитогенетического исследования предпочтительнее использовать отпечатки опухоли или суспензию опухолевых клеток, так как на срезах парафиновых блоков провести FISH в большинстве случаев невозможно в связи с тем, что материал подвергается декальцинации.

Обследование пациента с применением инструментальных (КТ, УЗИ, ЭГДС и др.), морфологических и молекулярных методов диагностики с учетом локализации поражения проводится после 1, 2, 4, 6 курсов ПХТ, перед ауто-ТСКК и после окончания терапии

## **Критерии эффективности терапии.**

### *Критерии полной ремиссии*

1. Полное исчезновение всех клинических, эндоскопических и гистологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (активность ЛДГ).
2. Сокращение всех лимфоузлов до нормального размера (< 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре для узлов, имевших до лечения размер > 1,5 см) Критерии стабилизации

Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

### *Критерии частичной ремиссии*

1. Полное исчезновение всех клинических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (активность ЛДГ).
2. Уменьшение эндоскопических размеров опухоли при сохранении гистологических признаков болезни.
3. Неполное сокращение размеров лимфоузлов (остаточный размер 1,5 см и более).

### *Критерии стабилизации*

Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

### *Критерии прогрессирования*

1. Увеличение любого ранее определяемого опухолевого очага более чем на 50% у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

### *Критерии рецидива*

Появление любого нового очага (после полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов более чем на 50%.

**Схема лечения.**

Препарат	Доза	Дни введения
<b>Предфаза</b>		
Циклофосфамид	200 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1—5
Дексаметазон	10 мг в/в капельно	1—5
<b>Блок R-Ад</b>		
Ифосфамид	800 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	3
Цитарабин	150 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 2 раза в сутки	4—5
Этопозид	120 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1—5
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно за 6 часов	0
<b>Блок R-В</b>		
Циклофосфамид	200 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	25 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м <sup>2</sup> в/в	1—5
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно за 6 часов	0
<b>Блок R-См</b>		
Ритуксимаб	375 мг мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	0
Метотрексат	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в течение 12 часов	1

Таблица 1. Модифицированная программа NHL-BFM-90 (R-mNHL-BFM-90), R-DA-EPOCH, R-HMA

Препарат	Доза	Дни введения
Винбластин	10 мг в/в струйно	1
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 2 раза в сутки	2—3
Этопозид	150 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	3—5
Дексаметазон	10 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1—5
<b>R-EPOCH</b>		
Циклофосфамид	750 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	5
Этопозид	50 мг/м <sup>2</sup> круглосуточная инфузия	1-4
Доксорубицин	10 мг/м <sup>2</sup> круглосуточная инфузия	1-4
Винкрестин	0,4 мг/м <sup>2</sup> круглосуточная инфузия	1-4
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1-5
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	0
<b>R-CHOP</b>		
Циклофосфамид	750 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1
Доксорубицин	50 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	1
Винкрестин	2 мг в/в	1
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1—5
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно	0
<b>R-DHAP</b>		
Дексаметазон	40 мг в/в капельно	1—4
Цисплатин	100 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно за 24 часа	1
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно за 2 часа 2 раза в сутки через 12 часов	2
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> в/в	0
<b>BEAM с ауто-ТСКК</b>		
Кармустин	300 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в сутки	1
Этопозид	150 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 2 раз в сутки через 12 часов	2—5
Цитарабин	200 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 2 раз в сутки через 12 часов	2—5
Мелфалан	140 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 1 раз в сутки	6
ТКМ	CD34+ минимум 2 × 10 <sup>6</sup> /кг в/в капельно	7

Таблица 1 (окончание). Модифицированная программа NHL-BFM-90 (R-mNHL- BFM-90), R-DA-EPOCH, R-HMA

#### *Сопроводительная терапия*

##### Водная нагрузка

Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м<sup>2</sup> в сутки в/в, начиная за 1-2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3-5 дней после ее

окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют ЦВД 2 раза в день, диурез и баланс жидкости - каждые 6 часов.

#### Противоязвенная терапия

Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности приема препаратов внутрь назначают фамотидин (Квамател), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол (Лосек), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.

#### Антикоагулянтная терапия

Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5-2,0 нормам. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины (надропарин) в дозе 0,6 мл в сутки п/к.

#### Антиэметическая терапия

Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.

#### Гипоурикемическая терапия

С целью торможения распада ксантина и гипоксантина до мочевой кистоты необходимо назначить аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу и снижает образование уратов. Препарат принимают в дозе 600 мг/сут внутрь, начиная за 1-3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение 1-2 курсов или до достижения ремиссии, после чего дозу аллопуринола до окончания химиотерапии сокращают до 300 мг/сут.

Так как аллопуринол замедляет метаболизм метотрексата и повышает его концентрацию в крови, рекомендуется не принимать препарат в течение 48 часов от начала инфузии метотрексата.

#### Гипогликемическая терапия

Во время курса химиотерапии необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы крови 1 раз в сутки. При выявлении гипергликемии - контроль уровня глюкозы натошак, до и через 2 часа после еды; консультация эндокринолога по поводу назначения гипогликемической терапии.

#### Введение фолината кальция

Фолинат кальция (Лейковорин) в дозе 25 мг вводится внутрь и внутривенно через 6 часов после окончания инфузии метотрексата, кратность введения - 6 раз в сутки, длительность - 4 дня или до снижения концентрации метотрексата в сыворотке ниже 0,1 мкмоль/л.

### Введение месны

Основным осложнением, возникающим на фоне введения ифосфамида, является геморрагический цистит. В основе его развития лежит уротоксическое действие акролеина, метаболита ифосфамида, который высвобождается при клубочковой фильтрации.

С целью профилактики геморрагического цистита вводится месна в дозе 400 мг 3 раза в сутки (параллельно с инфузией ифосфамида, через 4 и 8 часов после инфузии) в 1-5-й дни.

### Введение препаратов колониестимулирующего фактора

Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300-480 мкг/сут при снижении числа лейкоцитов до менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

## Алгоритм ведения больных ПЭ-ДВККЛ моложе 55 лет с ФНП и без них.

Для больных без ФНП проводится 2 блока АВ. При достижении ремиссии проводится дополнительно 2 курса по программе R-ЕРОСН или R-СНОР в качестве консолидации, и терапия заканчивается. При отсутствии ремиссии проводится еще 2 блока АВ. При отсутствии ремиссии после 4 курсов проводится 2 курса по программе R-ДНАР, заготовка аутологичных СКК и ауто-ТСКК.

Для больных с ФНП проводится 2 блока АВ. При достижении ремиссии проводится дополнительно 2 блока АВ в качестве консолидации, и терапия заканчивается. При отсутствии ремиссии проводится еще 2 блока АВ.

При отсутствии ремиссии после 4 курсов проводится 2 курса по программе R-ДНАР, заготовка аутологичных СКК и ауто-ТСКК. При достижении ремиссии после 4 блоков рекомендуется обсуждение вопроса о целесообразности ауто-ТСКК с координационным центром.

Для больных с ПЭ-ДВККЛ костей и наличием ФНП в программе лечения вместо блока В используется блок С.

Интервал между курсами ПХТ должен составлять от 16 до 21 дня в зависимости от восстановления показателей периферической крови (уровень гемоглобина более 75 г/л, количество тромбоцитов более  $75 \times 10^9$ /л, лейкоцитов более  $2,5 \times 10^9$ /л). В отдельных случаях допускается увеличение межкурсового интервала до 23-25 суток.

При развитии тяжелых инфекционных осложнений, длительности миелотоксического агранулоцитоза более 15 суток, повышении уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза и более выше нормы и появлении симптомов почечной недостаточности после курса необходимо увеличение межкурсового интервала до 25 суток (максимальная длительность всего курса и межкурсового интервала - 28 суток). При развитии острой почечной недостаточности, повышении уровня креатинина сыворотки до более 300 мкмоль/л, снижении клиренса креатинина до менее 50 мл/мин метотрексат в последующих курсах необходимо исключить. Дозу цитарабина целесообразно уменьшить на 50%.

После каждого цикла курсов АВ или АС необходимо повторное стадирование. При показаниях к ауто-ТСКК согласно протоколу при достижении ремиссии после следующих курсов ПХТ собирают СКК. Более ранний сбор, т. е. после 2 курсов ПХТ, может иметь повышенную эффективность. Стимуляция гранулоцитопоза препаратами Г-КСФ в межкурсовых перерывах проводится при снижении количества лейкоцитов до менее  $1,0 \times 10^9$ /л (лейкопения 4-й степени).

Перед началом ПХТ необходимо выполнение люмбальной пункции с интратекальным введением 30 мг цитарабина, 15 мг метотрексата и 4 мг дексаметазона.

При выявлении нейролейкемии (цитоз более 15/3) интратекально вводят цитарабин, метотрексат, дексаметазон в дозах, указанных выше. После

первой люмбальной пункции лечебные пункции должны проводиться с интервалом 2-3 дня до развития глубокой цитопении (количество лейкоцитов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов менее  $20,0 \times 10^9/\text{л}$ ). Частота пункций может быть снижена до одной в неделю после получения трех результатов, свидетельствующих о нормализации цитоза. Последующие пункции выполняются перед началом каждого курса ПХТ.

Профилактика нейрорлейкемии проводится всем больным перед первым курсом ПХТ. Больным с поражением легких, печени, костей лицевого скелета, органов мочеполовой системы выполняется люмбальная пункция с введением цитостатиков перед каждым курсом ПХТ (4-6 пункций).

При прогрессии заболевания на любом из этапов индукционной терапии констатируется первично-резистентное течение, пациент исключается из протокола, в дальнейшем терапия проводится по иным схемам.

## Список литературы.

1. Alives A, Nambo J, Neri N et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma. Results of a controlled clinical trial. *Annals of Surgery* 2004; 1:44--50.
2. Lee J, Kim WS, Kim K et al. Prospective clinical study of surgical resection followed by CHOP in localized intestinal diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res* 2007; 31:359-364.
3. Звонков Е. Е. Первичные экстранодальные В-клеточные лимфатические опухоли: клиника, диагностика, лечение. Дисс. докт. мед. наук. - М., 2009.
4. Salomao DR, Nascimento AG, Lloyd RW et al. Lymphoma in soft tissue. A clinicopathologic study of 19 cases. *Hum Pathol* 1996; 27:253-257.
5. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH et al. A clinicopathologic retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohort from the British Columbia Cancer Agency. *Ann On-col* 2007; 18:129-135.
6. Park Y, Kim W, Bang S et al. Prognostic factor analysis and proposed prognostic model for conventional treatment of high-grade primary gastric lymphoma. *Eur J Haematol* 2006; 77:304-308.
7. Губкин А. В. Диагностика и лечение первичных лимфатических опухолей головного мозга: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 2004.
8. Mead G, Bleehen N, Gregor A et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma. Cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89:359-1370.
9. Ryan G, Roos D, Seymour J. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: retrospective analysis of prognosis and patterns of failure in two Australian centers. *Clin Lymphoma and Myeloma* 2006; 4:337-341.