



Клинические рекомендации

Нодальные Т-клеточные лимфомы у взрослых

МКБ 10: **C84.2/ C84.3/ C84.4/ C84.5**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 2 года)**

ID: **KP138**

URL

Профессиональные ассоциации

- **Национальное гематологическое общество Российское профессиональное общество онкогематологов**

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Т-клеточная лимфома

Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная

Анапластическая крупноклеточная лимфома

Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома

Лечение Т-клеточных лимфом

Список сокращений

ПТКЛН - периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная

АИТЛ - ангиоимунобластная Т-клеточная лимфома

АККЛ - анапластическая крупноклеточная лимфома

ЕАТЛ (Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma) – Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

АЛК – киназа анапластических лимфом

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ПЭТ- позитронно-эмиссионная томография

ТКЛ – Т-клеточные лимфомы

Термины и определения

Периферические Т-клеточные лимфомы - опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и NK-клеток.

Полимеразная цепная реакция позволяет добиться значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе). Метод основан на многократном избирательном копировании (амплификации) определённого участка ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях.

Иммунофенотипирование	—	<i>характеристика</i>	<i>клеток</i>
(https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B0) <i>при помощи моноклональных антител</i>			
(https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D0%BB%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B1) <i>или каких-либо других зондов, позволяющих судить о их типе и функциональном состоянии по наличию того или иного набора клеточных маркеров.</i>			

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2 Этиология и патогенез

Этиология нодальных Т-клеточных лимфом не изучена, однако некоторые нозологические формы напрямую связаны с определением в сыворотке и/или экспрессией на опухолевых клетках таких вирусов как: вирус Эпштейна-Барр, человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус I типа. Также, увеличивается риск появления лимфом при иммунодефицитных состояниях.

Патогенез развития Т-клеточных лимфом индивидуален в зависимости от нозологической принадлежности, наличия или отсутствия определенных хромосомных аномалий, реакции микроокружения опухоли. Любой путь канцерогенеза направлен на подавление иммунного ответа, ингибирование апоптоза через различные сигнальные пути.

1.3 Эпидемиология

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

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

1.4 Кодирование по МКБ 10

C84.2, C84.3, C84.4, C84.5.

1.5 Классификация

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

Таблица 1. Классификация ТКЛ ВОЗ 2016 г.

Лейкемические формы	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов Хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание* Агрессивный НК-клеточный лейкоз Системное EBV-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста Лимфома типа вакциноформной гидроа Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
Экстранодальные формы	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание ЖКТ * Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома Подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома
Кожные формы	Грибовидный микоз Синдром Сезари Первичные кожные CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания Лимфоматозный папулез Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома Первичная кожная yδ Т-клеточная лимфома Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома* Первичная кожная CD8+ Т-клеточная лимфома конечностей* Первичное кожное CD4+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток*

Нодальные формы	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома Фолликулярная Т-клеточная лимфома* Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудными имплантами*
* варианты, временно выделенные в классификации, однако до сих пор не имеющие достаточно оснований для однозначного признания в качестве нозологической формы	

1.6 Клинические признаки

Группа Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний гетерогенна, в связи с чем, помимо общей неспецифической клинической картины (слабость, ночная потливость, повышение температуры тела, снижением массы тела), для некоторых нозологических форм специфичны определенные клинические признаки. Так, например, при Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с энтеропатией возможно появление болевого синдрома в брюшной полости, анорексия, иногда клиника перитонита вследствие перфорации кишки.

При экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме, учитывая специфику локализации, может быть характерно ощущение заложенности носа, головные боли, гиперплазия десен.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза заболевания. При нодальных Т-клеточных лимфомах больной достаточно часто может предъявлять жалобы на общее недомогание, увеличение в размерах лимфатических узлов, ночную потливость, снижение массы тела, кожный зуд. Анамнез заболевания, как правило, краткосрочный (не более 6 месяцев).[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: сбор жалоб и анамнеза позволит определить объем обследования больного.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** объективный осмотр: осмотр кожных покровов, пальпация всех групп периферических лимфатических узлов, осмотр ротовой полости, аускультация легких, перкуссия и пальпация печени и селезенки с определением размеров.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: тщательный осмотр пациента позволит определить предполагаемую стадию заболевания и объем исследования пациента.

2.3 Лабораторная диагностика

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

- **Рекомендуется** выполнить развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов. [1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: развернутый анализ крови позволит выявить панцитопению, лейкоцитоз, что может косвенно свидетельствовать о поражении костного мозга.

- **Рекомендуется** обязательное выполнение биопсии лимфоузла или очага поражения с морфологическим (цитологическим и гистологическим) исследованием.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: диагноз лимфомы устанавливают только на основании морфологического исследования биоптата. Морфологическое исследование проводится с помощью гистологического и иммуногистохимического методов. В части случаев необходимо проведение цитологического, молекулярно-биологических и генетических тестов. Одно цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью «пистолетной» («кор») биопсии.

- **Рекомендуется** гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. [1]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III).

Комментарии: Морфологическое исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

- **Рекомендуется** при наличии лимфоцитоза выполнение иммунофенотипирования (ИФТ) методом проточной цитометрии.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: выполнение ИФТ обязательно при наличии лимфоцитоза в общем анализе крови (независимо от числа лейкоцитов), или в миелограмме, а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях. Выполнение ИФТ позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для ИФТ могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигльной пункции лимфатических узлов.

- **Рекомендуется** проведение биопсии дополнительных очагов поражения. [1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

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

- **Рекомендуется** обязательное выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или очагов, расположенных экстранодально при рецидиве или прогрессировании заболевания. [1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: повторная биопсия позволит уточнить морфологический вариант рецидива/прогрессии, исключить неопухолевое поражение (например, туберкулез, грибковая инвазия, вторая опухоль). Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии.

- **Рекомендуется** повторная аспирация и трепанобиопсия костного мозга для плановой оценки результатов лечения (при исходном поражении костного мозга) и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки (вне зависимости от наличия исходного поражения).[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: аспират костного мозга может быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений миелопоэза. У больных с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно.

- **Рекомендуется** выполнить общий анализ мочи.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

- **Рекомендуется** выполнить биохимический анализ крови.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарий: включает обязательное определение следующих параметров - ЛДГ, моченая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций.

- **Рекомендуется** выполнить коагулограмму.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

- **Рекомендуется** выполнить иммунохимическое исследование сыворотки и мочи.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

- **Рекомендуется** выполнить определение группы крови, резус-фактора.[1]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) .

- **Рекомендуется** выполнить определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

- **Рекомендуется** выполнить (у женщин детородного возраста) тест на беременность. [1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

2.4 Инструментальная диагностика

- **Рекомендуется** выполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием).[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарий: для определения стадии заболевания.

- **Рекомендуется** выполнить рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях (при невозможности выполнения КТ).[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарий: при подозрении на специфическое поражение не заменяет КТ.

- **Рекомендуется** выполнение УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарий: УЗИ может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения.

- **Рекомендуется** выполнение ЭКГ и Эхо-КГ. [1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

- **Рекомендуется** выполнение эндоскопического исследования желудка.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

- **Рекомендуется** выполнение эндоскопического исследования кишечника.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

2.5 Дополнительные исследования, консультации специалистов

- **Рекомендуется** исследование β -2 микроглобулина.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

- **Рекомендуется** исследование прямой пробы Кумбса.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарий: выполняется при наличии клинических или лабораторных признаках гемолиза.

- **Рекомендуется** выполнение рентгенографии костей скелета, сцинтиграфия костей скелета.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: при необходимости исключения поражения костей

- **Рекомендуется** выполнение КТ или МРТ головного мозга.[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: при необходимости исключения поражения центральной нервной системы.

- **Рекомендуется** выполнение ПЭТ/КТ. [1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: при невозможности определения очагов поражения иным методом.

- **Рекомендуется** консультация гинеколога (у женщин).[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

- **Рекомендуется** консультация смежных специалистов при показаниях (исключение туберкулеза, оказание ЛОР-пособия и т.п.) [1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

2.6. Стадирование, формулирование диагноза

1Стадирование осуществляется по классификации Ann Arbor.

3. Лечение

3.1 Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная.

В настоящее время режим индукции ремиссии при ПТКЛН не определен.

Рекомендуется следующие подходы к лечению:

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [2,20,22,23].

Комментарии: по настоящее время, несмотря на невысокую эффективность, рекомендованы стандартные режимы химиотерапии, при возможности – консолидация трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.

3.2 Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Рекомендуется терапевтическая тактика при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме согласно вышеописанным рекомендациям при периферической Т-клеточной лимфоме.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [2,20,22,23].

Комментарии: по настоящее время, несмотря на невысокую эффективность, рекомендованы стандартные режимы химиотерапии, при возможности – консолидация трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.

3.3 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная.

Рекомендуется лечение анапластической крупноклеточной ALK-позитивной лимфомы у взрослых:

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

- пациентам > 60 лет рекомендованы курсы СНОР-21.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [2,20,22,23].

Комментарии: при наличии факторов неблагоприятного прогноза (МПИ>3) рекомендовано проведение трансплантации аутологичных стволовых клеток крови после 6 курсов ХТ в случае достижения ЧР\ПР.

3.4 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная.

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [2,20,22,23].

Комментарии: по настоящее время, несмотря на невысокую эффективность, рекомендованы стандартные режимы химиотерапии, при возможности – консолидация трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.

3.5 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с грудными имплантатами.

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

Рекомендуется:

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [2,20,22,23].

Комментарии: крайне редкие заболевания – терапевтические опции не определены, чаще всего имеют благоприятный прогноз.

3.6 Анапластическая крупноклеточная лимфома у детей и подростков.

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

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

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

- группа низкого риска: стадия I, полностью резецированная
- группа стандартного риска: более чем стадия I, полностью резецированная, отсутствие поражения кожи, средостения, печени, селезенки, легких
- группа высокого риска: пациенты с любым проявлением из нижеперечисленных:

- о гистологически доказанное поражение кожи (кроме очагов над увеличенными л/у или при количестве очагов менее 5);
- о поражение средостения;
- о поражение печени и/или селезенки и/или легких;

Лечение для группы низкого риска – предфаза и 3 блока AM1-BM1-AM2 с метотрексатом 3 г/м² за 24 часа.

Лечение для стандартной и высокой групп риска – предфаза и 6 блоков AM1-BM1-AM2-BM2-AM3-BM3 с метотрексатом 3 г/м² без интратекального введения.

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

3.7 Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома.

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендуется следующие варианты лечения:

1. лучевая терапия в самостоятельном варианте (используется при наличии противопоказаний к ХТ) в суммарных дозах- 50-60 Гр.
2. одновременная химиолучевая терапия:
 1. о лучевая терапия (СОД 44-54 Гр) и одновременное выполнение редуцированного (2/3) курса DeVIC; суммарно до 3 курсов ХТ;
 - о лучевая терапия (СОД 44-54 Гр) и еженедельное введение цисплатина (930 мг/м²), с последующей консолидацией – 3 курса VIPD.
1. последовательная химиолучевая терапия:
 1. о локальные стадии – ХТ по программе VIPD с последующей лучевой терапией 45- 50 Гр;
 - о стадии II-IV– SMILE (2-4 цикла) с последующей лучевой терапией 45-50 Гр;
 - о распространенные стадии заболевания - рекомендована консолидация трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови при достижении частичной/полной ремиссии.

1. режимы химиотерапии, основанные на ПЭГ-аспаргиназе – используются при распространенных стадиях заболевания и не назальной форме заболевания:

1. ◦ AspaMetDex;
- SMILE.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [25,26,27,28].

Комментарии: *преимущество имеет комбинированный вид терапии – химио-лучевая терапия, при генерализованном процессе – высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.*

3.8 Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома.

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

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

В качестве режима индукции ремиссии перед выполнением трансплантации костного мозга **рекомендовано** проведение курсов Нугер-CVAD и чередование высоких доз метотрексата (1 г/м²)/цитозара (3 г/м²), ESHAP, при возможности предпочтительно заменить антрациклиновые антибиотики на их пегилированные формы.

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [37,39].

Комментарии: *крайне неблагоприятный подтип заболевания, рекомендовано рассмотрение вопроса об аллогенной трансплантации костного мозга в первой линии терапии.*

3.9 Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

Учитывая отсутствие моноклонального антитела анти-CD52 в списке зарегистрированных препаратов на территории РФ, **рекомендованы** препараты выбора в лечении данной нозологической формы, которыми являются пуриновые аналоги – монотерапия бендамустином или химиотерапия по программе FMC. В одном исследовании применение бендамустина в дозе 70-120 мг/м² (предпочтительно использовать максимальную дозу) в 1, 2 дни 21-дневного цикла (суммарно 6 курсов) позволило достигнуть общего ответа у 53,3% пациентов, в том числе у половины бендамустин был использован в качестве терапии спасения.

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

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [40,41].

Комментарии: *использование высокодозных курсов химиотерапии не имеет каких-либо преимуществ перед курсами с включением пуриновых аналогов.*

3.10 Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL).

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

Одним из вариантов периферических Т-клеточных лимфом с первичным поражением ЖКТ является Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma, EATL). Частота встречаемости данного заболевания составляет 0,1-0,14/100 000 человек в год, и в среднем EATL составляет 1,4% от всех неходжкинских лимфом. Медиана возраста больных колеблется от 57 до 64 лет, заболевают преимущественно мужчины (61-64%). На момент диагностики у большинства пациентов (до 88%)

неудовлетворительный соматический статус (ECOG > 1), что связано, в первую очередь, с преимущественным вовлечением тонкой кишки, частой ассоциацией с целиакией, развитием тяжелой алиментарной недостаточности, перенесенным перитонитом и интенсивным болевым синдромом.

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

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

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

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

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

Рекомендовано применение высокодозных программ химиотерапии с консолидацией аутоТТСК, которое показало достаточно высокие результаты при данном типе Т-клеточных лимфом – 5-летняя ОВ достигла 66%, медиана выживаемости 46 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III) [6,7,10,38].

Комментарии: *преимущество имеет высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.*

4. Реабилитация

Специальных методов реабилитации при нодальных Т-клеточных лимфомах не существует. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий. Рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить избыточную инсоляцию и тепловые физиопроцедуры.

5. Профилактика

Методов профилактики нодальных Т-клеточных лимфом в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор(ы), ведущие к развитию заболевания.

Диспансерное наблюдение врачом-гематологом или врачом-онкологом осуществляется в период лечения и после достижения ремиссии лимфомы - контрольное исследование каждые 3 мес. - первые 1,5 года, и каждые 6 месяцев последующие 3,5 года.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Ошибки и необоснованные назначения

- Не рекомендуется выполнение пункции лимфоузла (очага поражения).[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: диагноз лимфомы не может быть установлен по пунктату, без полноценного гистологического и гистохимического исследования.

6.2 Лимфомы и беременность

- Рекомендуется со всеми больными детородного возраста обоих полов обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ткани яичника перед началом терапии..[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: химиотерапия и облучение области таза могут привести к необратимой стерильности пациента.

- Рекомендуется с женщинами детородного возраста обсуждать вопрос о необходимости гормональной защиты от беременности, а также о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения..[1].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств III)

6.3 Прогноз

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

Таблица 2. Прогностический индекс для периферических Т-клеточных лимфом (PIT)

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

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

Прогноз также напрямую зависит от полноценной и своевременной диагностики, и применения адекватной тактики лечения.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнена биопсия лимфоузла с цитологическим, морфологическим, иммуногистохимическим исследованиями.	Да/нет	I	A
2	Выполнен клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула).	Да/нет	I	A
3	Выполнен биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, холестерин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций).	Да/нет	I	A
4	Выполнено КТ/УЗИ/МРТ грудной полости, брюшной полости, малого таза, дополнительных очагов поражения.	Да/нет	I	A
5	Выполнена трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга.	Да/нет	I	A
6	Выполнено ЭКГ	Да/нет	I	A
7	Выполнена коагулограмма	Да/нет	I	A

Список литературы

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th edition). Lyon: IARC Press, 2008: 285-288.
2. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Feldman AL. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014;124(9):1473-80
3. Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th edition). Lyon: IARC Press, 2008: 285-288
4. Mansoor A, Pittaluga S, Beck PL, et al. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. *Blood* 2011;117:1447-1452
5. Tanaka T, Megahed N, Takata K, et al. A case of lymphomatoid gastropathy: An indolent CD56-positive atypical gastric lymphoid proliferation, mimicking aggressive NK/T cell lymphomas. *Pathol. Res. Pract.* 2011;207:786-789
6. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115(18):3664-3670
7. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):795-803
8. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731-1743
9. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet.* 2000;356(9225):203-208
10. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut.* 2007;56(10):1373-1378
11. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):413-424
12. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, et al. Whole genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1902-1911
13. Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011;118:148-155
14. Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 suppl 1):S57-S67.
15. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-292
16. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002;50:624-628
17. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):209-225
18. Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Strahlentherapie.* 1977; 153(4):218-221
19. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-994
20. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood.* 2004;103(7):2474-9
21. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2472-9
22. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphomas). *Br J Haematol.* 2011;153(4):451-85
23. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ, et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high grade B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 1996;24(1-2):121-9

24. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ, et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high grade B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 1996;24(1-2):121-9
25. Kim SJ, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Int J Hematol*. 2010;92(5):690-696
26. Cheung MM, Chan JK, Lau WH et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(1):182-190
27. Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/ T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):181-189
28. Wang ZY, Li YX, Wang WH, et al. Primary radiotherapy showed favorable outcome in treating extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Blood*. 2009;114(23):4771-4776
29. Yang Y, Zhu Y, Cao J-Z, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood*. 2015;126(12):1424-1432
30. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood*. 2012;120(15):2973-2980
31. Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM, et al. Celiac-associated lymphoma: a single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol*. 1995;21(2):123-129
32. Novakovic BJ, Novakovic S, Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep*. 2006;16(1):191-195
33. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2740-2746
34. Wohrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1680-1683
35. Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG, Corazza GR. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012;119:2458-2468
36. Tse E., Gill H., Kim S.J. et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: multicenter analysis from the Asia Lymphoma study Group. *Am J Hematol*. 2012.;87(7):663-8.
37. Falchook GS, Vega NH, Dang F, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol*. 20:1080-1085
38. Jantunen E, et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013;121:2529-2532
39. Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015;5:e318
40. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential immunochemotherapy of fludarabine, mitoxantron, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer*. 2013;199:2258-2267
41. Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2015;168,902-919

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Горенкова Лилия Гамилевна.** Кандидат медицинских наук, врач-гематолог ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва
2. **Кравченко Сергей Кириллович.** Кандидат медицинских наук, врач-гематолог, доцент, заведующий научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии ГБОУ ДПО РМАПО, г. Москва
3. **Байков Вадим Валентинович.** Доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург
4. **Демина Елена Андреевна.** Доктор медицинских наук, профессор, врач-онкогематолог, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.
5. **Ковригина Алла Михайловна.** Доктор биологических наук, врач-патоморфолог, профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ИПК ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Москва
6. **Криволапов Юрий Александрович.** Доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом, заведующий отделением клинической молекулярной морфологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург
7. **Мационис Александр Эдуардович.** Доктор медицинских наук, академик РАЕН, врач-патоморфолог высшей категории, заведующий лабораторией иммуноморфологии ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону.
8. **Поддубная Ирина Владимировна.** Член-корреспондент РАН, заслуженный деятель образования РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (РМАПО) МЗ РФ, г. Москва.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Гематологи;
2. Онкологи.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0.3;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл.3,4).

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Таблицы 3. Уровни доказательности.

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Как минимум одно крупное рандомизированное контролируемое исследование высокого качества (с низкой вероятностью ошибок) или мета-анализ гомогенных рандомизированных исследований высокого качества
II	Небольшое рандомизированное исследование или крупные рандомизированные исследования с высокой вероятностью ошибок. Мета-анализ подобных исследований или мета-анализ гетерогенных исследований
III	Проспективные когортные исследования
IV	Ретроспективные когортные исследования или исследования «случай-контроль»
V	Исследования без контрольной группы, отдельные случаи, мнение экспертов

Таблица 4. Степени доказательности.

Степень	Градация
A	Достоверные данные о высокой клинической эффективности, настоятельно рекомендуется
B	Достоверные или убедительные данные об умеренной клинической эффективности, рекомендуется
C	Недостоверные данные об эффективности, которая не перевешивает риск или недостатки лечения (нежелательные явления, стоимость и т.д.), может применяться как один из вариантов

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2015-2016 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также III Конгресса гематологов России.

Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Клинические рекомендации утверждены на XIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» в 2016.

Приложение А3. Связанные документы

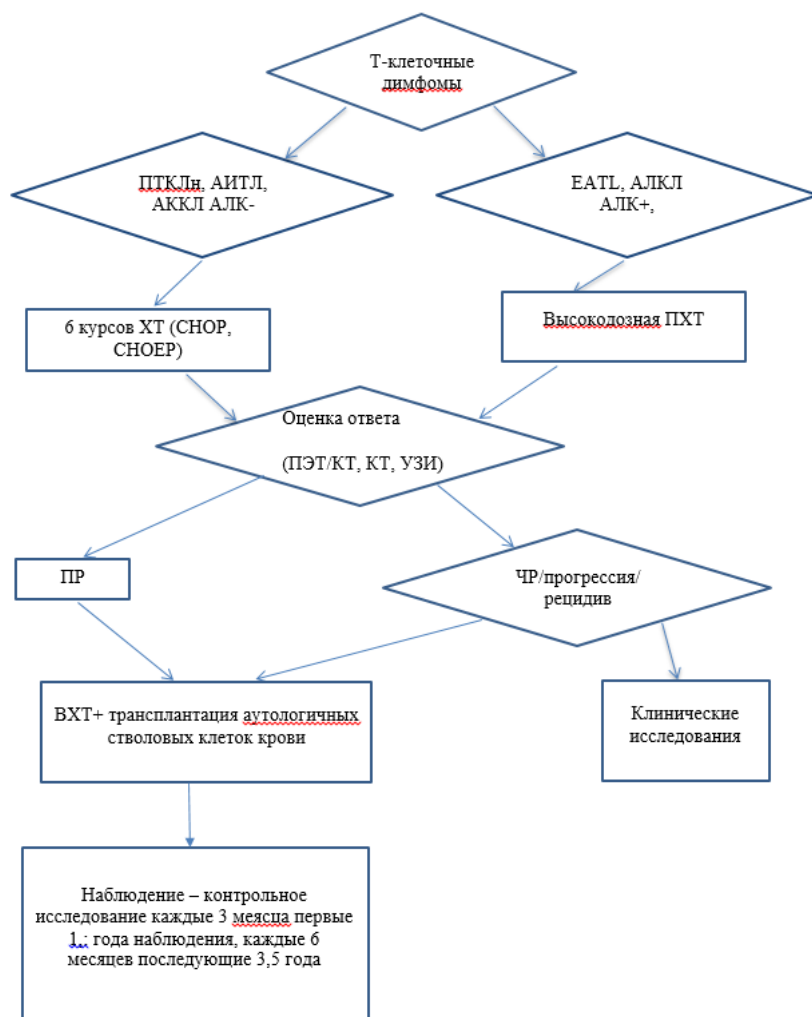
Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1) Приказ МинЗдравСоцРазвития РФ от 21.07.2006 N 556 об утверждении стандарта медицинской помощи больным миелоидным лейкозом (миелолейкоз), лейкозом уточненного клеточного типа.

КР400. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/708>)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Лимфомы и вирусный гепатит В



Приложение В. Информация для пациентов

Периферическая Т-клеточная лимфома относится к группе заболеваний, которые составляют 10-15% всех лимфом человека. Название показывает, что опухоль состоит из Т-клеток. Т-лимфоциты – это самые грозные бойцы иммунитета, так как именно они уничтожают чужеродные бактерии и собственные больные клетки организма. Подобно яблоку на дереве, весь период превращения (созревания) молодой клетки в зрелый Т-лимфоцит проходит несколько этапов. На каждом этапе возможен сбой и образование больной опухолевой группы клеток. При периферической Т-клеточной лимфоме опухоль появляется на последнем этапе созревания, на уровне зрелой Т-клетки. Опухолевые Т-лимфоциты похожи на нормальные, которые находятся в периферической (циркулирующей) крови, отсюда и название – «периферическая».

Некоторые из Т-клеточных периферических лимфом имеют свои особенности, например периферическая Т-клеточная лимфома кожи чаще появляется в коже и подкожной клетчатке. Однако самая частая «периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная» характерных особенностей не имеет и может появляться во всех органах и тканях. Проявления этой болезни совпадают с признаками других лимфом. Пациенты обычно жалуются на боль из-за роста опухоли, которая может появиться в любой точке тела. При этой болезни увеличиваются лимфатические узлы группами на шее, подмышками, в паху и в других местах. Больного могут беспокоить и такие признаки болезни, которые называются «В-симптомы»: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью. При Т-клеточных периферических лимфомах обычно возникает сыпь и уплотнения в коже.

Чтобы поставить правильный диагноз, обязательно берут кусочек опухоли или увеличенный лимфатический узел для морфологического и иммуногистохимического исследования. Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить точный диагноз и провести эффективное лечение.

Чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы и каково их количество в тех частях тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию. Стадию болезни устанавливают по системе «Ann-Arbor», которая отражает, какие органы и лимфатические узлы поражены.

Лечить неуточненную Т-клеточную лимфому непросто. Успешно лечится около 40% случаев заболевания. В то же время врачи постоянно продолжают улучшать результаты лечения, используют новые методы и применяют новые лекарства.

Ангиоиммунобластная лимфома относится к группе Т-клеточных лимфом. Т-клетки – это самые грозные бойцы иммунитета, так как именно они уничтожают чужеродные бактерии и собственные больные клетки организма. Это довольно редкое заболевание: оно составляет 2-3% всех лимфом человека. Эта болезнь отличается и тем, что может проявляться сильной слабостью и состоянием, похожим на грипп (гриппоподобным синдромом).

Ангиоиммунобластную лимфому могут вызывать обычные болезни, например, грипп или другие острые вирусные инфекции. Другие проявления болезни в целом совпадают с проявлениями иных лимфом: опухают лимфатические узлы группами на шее, подмышками, в паху и в других местах, часто увеличиваются печень и селезенка, появляется жидкость в околосердечной и околосердечной полостях. Пациенты обычно жалуются на боль из-за роста опухоли, которая может появиться в любой точке тела. Больного могут беспокоить и такие признаки болезни, которые называются «В-симптомы»: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью. Как и при других Т-клеточных лимфомах, бывает разнообразная сыпь и уплотнения в коже. Возможны также аутоиммунные осложнения.

Чтобы поставить правильный диагноз, обязательно берут кусочек опухоли или увеличенный лимфатический узел для морфологического и иммуногистохимического исследования. Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить верный диагноз и провести эффективное лечение.

Чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы и каково их количество в тех частях тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию. Стадию болезни устанавливают по системе «Ann-Arbor», которая отражает, какие органы и лимфатические узлы поражены.

Лечить ангиоиммунобластную лимфому непросто. Успешно лечится около 60% случаев заболевания. В то же время врачи постоянно продолжают улучшать результаты лечения, используют новые методы и применяют новые лекарства.

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома относится к агрессивному классу лимфом из Т- или НК-клеток. Т- и НК-клетки являются одними из самых грозных в иммунитете, т.к. это клетки-солдаты, именно они занимаются ликвидацией чужеродных бактерий и собственных больных клеток. В возникновении данной лимфомы главную

роль играет вирус Эпштейн-Барр (герпес вирус 4-го типа). Этот повсеместно распространенный возбудитель является в той или иной мере причиной многих лимфом у предрасположенных людей, а при НК/Т-клеточной лимфоме его роль особенно велика.

Чаще всего НК/Т-клеточная лимфома, в отличие от других лимфом, начинается не в лимфатических узлах, а в области носа, носовых пазух, глотки, ротовой полости, глазниц. Пациенты могут поэтому жаловаться на затруднение дыхания, носовые кровотечения, нарушения зрения и другие симптомы из-за роста опухоли в указанных областях. Описаны и одиночные опухоли на коже, в желудочно-кишечном тракте, но они бывают реже. Больного могут также беспокоить и признаки болезни, которые называются «В-симптомы»: он быстро худеет, у него поднимается температура и появляется сильная потливость вечером и ночью.

Чтобы установить правильный диагноз, обязательно берут кусочек опухоли для морфологического и иммуногистохимического исследования. Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить точный диагноз и провести эффективное лечение.

При экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме, несмотря на то, что обычно опухоль появляется в области носа и пазух, у больного могут возникать опухоли и в других частях тела. Чтобы понять, есть ли опухоли в местах, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Важным и очень полезным методом при НК/Т-клеточной лимфоме является позитронно-эмиссионная томография, позволяющая выявить самые мелкие очаги болезни и даже способствовать уменьшению количества курсов химиотерапии.

В связи с тем, что болезнь встречается редко, общие рекомендации лечения пока не выработаны. Врачи поэтому в каждом конкретном случае выбирают лечение, учитывая особенности болезни и состояние здоровья пациента. Лучшим считается сочетание местного облучения и системной химиотерапии. Такой метод помогает на ранних стадиях болезни вылечить до 80% пациентов. Если опухоль облучить нельзя, то проводят только химиотерапию.

Применение современных схем лечения позволяет успешно лечить в целом около 75% пациентов.

Анапластическая крупноклеточная лимфома относится к агрессивному классу Т-клеточных лимфом, при котором в основном увеличиваются лимфатические узлы. Название показывает, что опухоль состоит из Т-клеток, а Т-клетки (Т-лимфоциты) – это самые грозные бойцы иммунитета, так как именно они уничтожают чужеродные бактерии и собственные больные клетки организма. Подобно яблоку на дереве, весь период превращения (созревания) молодой клетки в зрелый Т-лимфоцит проходит несколько этапов. На каждом этапе возможен сбой и образование больной опухолевой группы клеток. При анапластической лимфоме опухолевые клетки настолько изменяются, что полностью теряют все признаки созревания и выглядят как молодые клетки. Это обозначается словом «анаплазия». Лимфатические узлы при этой болезни увеличиваются группами на шее, подмышками, в паху и в других местах. Больного могут беспокоить и такие признаки болезни, которые называются «В-симптомы»: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью. Возможны также аутоиммунные осложнения, т.е. ошибочная реакция иммунитета на органы и ткани собственного организма, когда защитная система начинает работать против здоровых клеток.

Чтобы установить правильный диагноз, обязательно берут кусочек опухоли или увеличенный лимфатический узел для морфологического и иммуногистохимического исследования. Это очень важно для прогноза и выбора лечения. Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить точный диагноз и провести эффективное лечение.

Чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы и каково их количество в тех частях тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию. Стадию болезни устанавливают по системе «Ann-Arbor», которая отражает, какие органы и лимфатические узлы поражены.

Лечение анапластической крупноклеточной лимфомы зависит от наличия или отсутствия в опухоли фермента под названием «ALK». Выявляют его во время иммуногистохимического исследования лимфатического узла. Если фермент ALK есть, то лимфома называется ALK-позитивной. Такие лимфомы лечатся успешно в 70% случаев. Если более мягкими, относительно небольшими дозами лекарств не удастся вылечить больного, то проводят высокодозную химиотерапию с поддержкой собственными клетками. Если фермента ALK нет, то лимфома называется ALK-негативной. Результаты лечения ALK-негативных лимфом несколько хуже, однако постоянно появляются новые препараты, которые помогают улучшить лечение таких больных.

Энтеропатическая Т-клеточная лимфома встречается очень редко, и относится к классу агрессивных Т-клеточных лимфом из крупных клеток. Она обычно появляется в тонком кишечнике и оттуда может распространяться в другие отделы желудочно-кишечного тракта. Термин «энтеропатическая» состоит из двух частей: «энтеро-»(греческая приставка указывающая на связь с кишечником) и «-патия»(конечная составная часть сложных слов обозначающая «болезнь»), что дословно означает, что болезнь проявляется нарушением работы кишечника. Опухоль состоит из Т-клеток, а Т-клетки (Т-лимфоциты) – это самые грозные бойцы

иммунитета, так как именно они уничтожают чужие бактерии и собственные больные клетки организма. Часто этот тип лимфом появляется на фоне другой болезни – целиакии, то есть генетической непереносимости белка глютена, который содержится в продуктах из зерна: хлебе, кашах и т.п. Больного может беспокоить постоянная диарея (понос), боли в животе (от умеренных до сильных), и такие признаки болезни, которые называются «В-симптомы»: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью. Возможны также аутоиммунные осложнения, когда иммунитет ошибочно начинает уничтожать здоровые клетки органов и тканей собственного организма.

Болезнь можно выявить, если своевременно сделать фиброколоноскопию или энтероскопию. При этих исследованиях врач-эндоскопист с помощью специального аппарата осматривает толстую и тонкую кишку. Если доктор увидит подозрительную язву или опухоль, то он сможет взять кусочек на анализ для морфологического и иммуногистохимического исследования. Это очень важно для постановки диагноза, прогноза и выбора лечения. Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить точный диагноз и провести эффективное лечение.

Чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы или отдельные лимфомные опухоли во внутренних органах тех частей тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

По той причине, что болезнь редкая, пока нет надежных цифровых данных об эффективном лечении. Чтобы вылечить пациента с этим заболеванием, врачи используют разнообразные проверенные схемы по лечению других лимфом, а также постоянно пробуют новые способы лечения с использованием новых препаратов.

Печеночно-селезеночная (гепатолиенальная) Т-клеточная лимфома встречается очень редко и относится к классу агрессивных Т-клеточных лимфом. Опухоль состоит из Т-клеток, а Т-клетки (Т-лимфоциты) – это самые грозные бойцы иммунитета, так как именно они уничтожают попавшие извне бактерии и собственные больные клетки организма. Когда человек заболевает печеночно-селезеночной лимфомой, то у него значительно увеличиваются печень и селезенка, а лимфатические узлы не изменяются. Анализ крови, как правило, показывает, что быстро и сильно снижается гемоглобин, лейкоциты и тромбоциты. На более поздних стадиях болезни в крови могут появляться также и сами лимфомные клетки.

Больного нередко беспокоят и общие симптомы: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью, эти проявления были впервые описаны при опухолях из В-клеток, поэтому они и называются «В-симптомы». Возможны также аутоиммунные осложнения, когда иммунитет ошибочно начинает уничтожать здоровые клетки органов и тканей собственного организма.

Важным признаком этой болезни являются опухолевые клетки в костном мозге, селезенке и печени. Чтобы выяснить, есть ли они, необходимо сделать биопсию с гистологическим или иммуногистохимическим исследованием костного мозга, или печени (биопсию селезенки не делают, т.к. это может быть опасно). Только такой сложный, комплексный анализ позволяет поставить точный диагноз и провести эффективное лечение. Однако если в крови уже найдены лимфомные клетки, то для установления диагноза достаточно провести проточную цитометрию крови.

Чтобы исключить поражение внутренних органов (хотя при такой лимфоме это бывает редко), нужно сделать компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и таза.

По той причине, что болезнь редкая, пока нет надежных цифровых данных об эффективном лечении. Чтобы помочь пациенту с этим заболеванием, врачи используют разнообразные проверенные схемы по лечению других лимфом, а также постоянно пробуют новые способы лечения с использованием новых лекарств.

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

Термин «лейкоз» означает, что в крови появилось много клеток-лейкоцитов, то есть белых кровяных телец. Лейкозы бывают острые, при котором пациенты нуждаются в выборе лечения в течение первых суток, и хронические, более медленные, или вялотекущие. Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз относится к хроническим лейкозам.

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз встречается очень редко и относится к агрессивным опухолям. Он состоит из молодых Т-клеток, а Т-клетки (Т-лимфоциты) – это самые грозные бойцы иммунитета, так как именно они уничтожают чужие бактерии и собственные больные клетки организма.

Одиночные опухоли из лейкозных клеток могут появляться в любой точке тела, хотя чаще при этой болезни увеличиваются лимфатические узлы группами на шее, подмышками, в паху и в других местах. Увеличенные узлы можно прощупать руками или найти с помощью рентгеновских лучей или ультразвука (УЗИ). Больного нередко беспокоят и общие симптомы: у него поднимается температура, он быстро худеет и сильно потеет вечером и ночью. (Эти проявления были впервые описаны при В-клеточных опухолях, поэтому и называются «В-симптомы».) При этом заболевании возможны также аутоиммунные осложнения, а именно ошибочное действие иммунитета на органы и ткани собственного организма, когда защитная система начинает работать

против здоровых клеток. Если опухолевые клетки поселяются там, где происходит кроветворение, прямо внутри костей, то в крови может уменьшаться количество тромбоцитов, гемоглобина и одновременно сильно увеличиваться общее количество белых кровяных клеток - лейкоцитов. Пролимфоциты, один из подвидов лейкоцитов, повышаются особенно сильно при этой лимфоме, поэтому она и называется «пролимфоцитарная».

Чтобы установить правильный диагноз, обязательно берут кусочек опухоли или увеличенного лимфатического узла для морфологического или иммуногистохимического исследования. Только после такого сложного комплексного анализа можно быть уверенным в диагнозе и провести эффективное лечение.

Для того чтобы точно узнать, есть ли увеличенные лимфатические узлы и каково их количество в тех частях тела, которые нельзя увидеть при внешнем осмотре, необходимо сделать компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Стадию болезни устанавливают по системе «Ann-Arbor», которая показывает, какие органы и лимфатические узлы затронуты болезнью.

Лечить Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз непросто. Успешно лечится около 40% случаев заболевания. В то же время врачи постоянно продолжают улучшать результаты лечения, используют новые методы и применяют новые лекарства.

Приложение Г.