

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по

диагностике и лечению

лимфомы Беркитта

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молоствова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier V. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Поспелова Т.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Список сокращений

ЛБ – лимфома Беркитта

CD – кластеры дифференцировки

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

FISH – флюоресцентная гибридизация *in situ*

ОПН – острая почечная недостаточность

СОЛ – синдром острого лизиса

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПХТ – полихимиотерапия

КТ – компьютерная томография

MRT – магнитно-резонансная томография

КМ – костный мозг

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	6
Введение	8
Диагностика	
Критерии установления диагноза	9
Основные клинические характеристики	10
Обследование	11
Стадирование	12
Лечение	
Определение стратегии лечения	13
Первая линия	14
Вторая линия	15
Оценка результатов лечения	16
Динамическое наблюдение	16
Приложение	17
Литература	23

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены

российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

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

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные

	исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Лимфома Беркитта

Введение. Эпидемиология.

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

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

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

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

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

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

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

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

Лимфома Беркитта представляет собой В-клеточную лимфому с диффузным ростом мономорфных клеток среднего размера с округлыми ядрами, с узким ободком базофильной цитоплазмы. Типична картина «звездного неба» (макрофаги с обломками ядер в цитоплазме).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD10+, CD38+, BCL-6+, BCL-2, CD44-, TdT-, CD3-. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 приближается к 100%.

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

2. Основные клинические характеристики

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

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

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

Характерным симптомокомплексом при ЛБ является клиника «острого живота» как результат обструктивной кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации вследствие специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. При физикальном осмотре у больного можно обнаружить увеличение живота за счет опухоли и асцита. Рост опухоли происходит стремительно, и в большинстве случаев к моменту госпитализации поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, с вовлечением несколько внутренних органов. Как правило, больные ЛБ поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленным большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной

терапевтической проблемой у больных ЛБ на инициальном этапе является прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частыми причинами ее развития являются специфическое поражение почек, синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) и нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом с развитием постренальной анурии.

3. Обследование

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

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

- люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора;
- при подозрении на поражение органов ЖКТ – фиброгастродуоденоскопию и/или колоноскопию с множественными биопсиями, при отсутствии видимых изменений слизистой – множественные слепые биопсии ;
- при наличии асцита, плеврита - лапароцентез и/или плевральную пункцию с цитологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим исследованиями;
- у больных в тяжелом состоянии, а также в случае наличия признаков ОПН – анализ крови на кислотно-щелочное состояние.
- магнитно-резонансную томографию органов малого таза (при наличии поражения)
- магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга (при наличии нейролейкемии и/или неврологической симптоматики)
- консультацию оториноларинголога, офтальмолога, невропатолога, гинеколога, уролога, нефролога – при наличии показаний

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

4. Стадирование

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

I стадия:

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

II стадия:

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

II_R – резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена)

II_{NR} – не резецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)

III стадия:

- две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы
- две и более областей лимфоузлов по обе стороны диафрагмы
- все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные)

- все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
- все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения

IV стадия:

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

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

- в костном мозге >25% опухолевых клеток

Лечение

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

1. Определение стратегии лечения

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

В настоящее время основным методом лечения ЛБ является короткая импульсная высокоинтенсивная химиотерапия +/- ритуксимаб. При редко встречающихся локальных стадиях заболевания количество курсов химиотерапии редуцировано в соответствии с протоколами. К факторам плохого прогноза, требующим интенсификации терапии, относят: поражение костного мозга и центральной нервной системы, повышение ЛДГ > 2 верхних границ нормальных значений, поражение почек, костей (мультифокальные очаги), размер опухоли более 10 см. Большинство больных ЛБ на момент начала лечения имеют генерализованные стадии заболевания и факторы плохого прогноза.

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

2. Первая линия.

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

В настоящее время для лечения ЛБ могут быть рекомендованы следующие протоколы ПХТ [все – III, B]: R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04+/-R, LMB 95, CODOX-M/IVAC+/-R, R-NHL-BFM 90/95, В-НХЛ 2004 маб. Обязательна профилактика нейрорлейкемии путем интратекального введения 3 препаратов (цитозар 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) 1 раз за курс в течение всего периода терапии. Лечение нейрорлейкемии проводят в соответствии со стандартными правилами: люмбальные пункции с введением

цитостатиков выполняют 3 раза в неделю до получения 3 нормальных анализов ликвора. На последующих блоках химиотерапии (после санации ликвора) люмбальные пункции с интратекальным введением цитостатиков проводят дважды за курс.

Все пациенты с ЛБ нуждаются в установлении центрального венозного катетера.

При проведении первого курса терапии обязательны профилактика и лечение синдрома массивного цитолиза опухоли: аллопуринол 10 мг/кг/сут. р.о. + инфузионная терапия 3 л/м²/сут. с защелачиванием р-ром соды 40-80 ммоль/л под контролем диуреза и плановым назначением фуросемида, лабораторным контролем кислотно-основного состояния.

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

Лучевая терапия и поддерживающая терапия больным ЛБ не проводится.

3. Вторая линия.

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

В настоящее время описаны единичные случаи достижения второй ремиссии с последующей эффективной ауто/аллогенной трансплантацией

костного мозга. Большинство рецидивов ЛБ инкурабельны. Высокодозная химиотерапия и трансплантация костного мозга могут быть рекомендованы при достижении 2-й ремиссии. В первой ремиссии трансплантация костного мозга не показана.

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

4. Оценка результатов лечения

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

5. Динамическое наблюдение

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

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

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

Приложение. Схемы лечения.

CODOX-M/IVAC

- CODOX-M (циклы 1, 3)
 - Циклофосфамид 800 мг/м^2 в/в, день 1
 - Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
 - Доксорубин 40 мг/м^2 в/в, день 1
 - Циклофосфамид $200 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ в/в, дни 2-5
 - Цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3
 - Метотрексат 300 мг/м^2 в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м^2 в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м^2 в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м^2 в/в в течение последующих 23 часов), день 10
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 15
 - Лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата
 - Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$
- IVAC (циклы 2, 4)
 - Этопозид 60 мг/м^2 (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5
 - Ифосфамид $1,5 \text{ г/м}^2$ (у больных старше 65 лет – 1 г/м^2) в/в, дни 1-5
 - Цитарабин 2 г/м^2 (у больных старше 65 лет – 1 г/м^2) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
 - Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$ без поддержки Г-КСФ

R-HyperCVAD/R-HMA

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
 - Циклофосфамид 300 мг/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
 - Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
 - Доксорубицин 50 мг/м^2 в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4
 - Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11
- Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA)
 - Метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1
 - Цитарабин 3 г/м^2 (у больных старше 60 лет – 1 г/м^2) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в, дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

R-MaxiCHOP/R-HD-AraC

- Циклы 1, 3, 5, (MaxiCHOP)
 - Циклофосфамид 1200 мг/м^2 в/в, день 1
 - Доксорубицин 75 мг/м^2 в/в, день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6 (HD-Ara-C)
 - Цитарабин 3 г/м^2 (у больных старше 60 лет – 2 г/м^2) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в, день 1 каждого цикла

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:

- Группа низкого риска:

- **V – A – B**

- Группа промежуточного риска или высокого риска:

- ↓ **V – AA – BB**

- *Рестадирирование*

- • *ПР*

- **AA – BB** (– **AA – BB** – у больных высокого риска)

- • *Неполный ответ*

- ↓ **CC**

- *Рестадирирование 2*

- • *ПР или отсутствие опухолевой ткани по данным повторной биопсии*

- **AA – BB – CC**

- • *Опухолевая ткань по данным повторной биопсии*

- **Аутологичная ТГСК**

- Профаза (V)

- Преднизолон 30 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

- Блок А

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

- Блок В
 - Дексаметазон 10 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м^2 в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Доксорубицин 25 мг/м^2 в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок АА
 - Дексаметазон 10 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м^2 в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м^2 в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м^2)*
 - Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 150 мг/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м^2 в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок ВВ
 - Дексаметазон 10 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м^2 в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м^2)*
 - Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Доксорубицин 25 мг/м^2 в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок СС
 - Дексаметазон 20 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-5
 - Виндезин 3 мг/м^2 (не более 5 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 2 г/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Этопозид 150 мг/м^2 в/в, дни 3-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 5

- Преднизолон 10 мг интратекально, день 5
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в 6-8 часов, день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков)

LMB

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска
 - **COPAD – COPAD**
 - Группа промежуточного риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYM #1 – CYM #2 – m1**
 - Группа высокого риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYVE #1– CYVE #2– m1 – (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) – m2 – m3 – m4**
- COP
 - Циклофосфамид 300 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-7
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 1 (в группе высокого риска – в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 1, 3, 5)
- COPADM
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в COPADM #2)
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, в группе высоко риска 8 г/м² в течение 4 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² (1000 мг/м² в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, дни 2, 6 (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 2, 4, 6)
- COPAD
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6

- Доксорубицин 60 мг/м^2 в/в, день 2
- Циклофосфамид 500 мг/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
- Преднизолон 60 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-6
- СУМ
 - Метотрексат 3 г/м^2 в/в в течение 3 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м^2 в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Цитарабин $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ непрерывная инфузия, дни 2-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 30 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 6
- СУВЕ
 - Цитарабин 50 мг/м^2 непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина, $20^{00}-8^{00}$), дни 1-5
 - Цитарабин 3 г/м^2 в/в (в течение 3 часов, $8^{00}-11^{00}$), дни 2-5
 - Этопозид 200 мг/м^2 в/в, дни 2-5 ($14^{00}-16^{00}$)
- m1
 - Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Метотрексат 3 г/м^2 в/в в течение 3 часов (в группе высокого риска 8 г/м^2 в течение 4 часов), день 1
 - Лейковорин 15 мг/м^2 в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Циклофосфамид 500 мг/м^2 в/в, дни 1, 2
 - Доксорубицин 60 мг/м^2 в/в, день 2
 - Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-5
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг), день 2
- m3 - аналогичен m1, но без высоких доз метотрексата и интратекального введения химиопрепаратов
- m2, m4
 - Этопозид 150 мг/м^2 в/в, дни 1-3
 - Цитарабин $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1-5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ без поддержки Г-КСФ

Интервал между курсами поддерживающей терапии (m1-m4) – 28 дней

ЛБ-М-04

- Схема лечения: предфаза – А – С – А – С
- Предфаза
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок А
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Доксорубин 50 мг/м² в/в, день 3
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок С
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винбластин 5 мг/м² в/в, день 1
 - Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5

Профилактику нейролейкемии проводят в 1 день предфазы и в 1 день каждого блока в виде интратекального введения химиопрепаратов:

- Цитарабин 30 мг
- Метотрексат 15 мг
- Преднизолон 30 мг

Ритуксимаб 375 мг/м² вводят в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

Литература.

1. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н., и соавт. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(2):137-146
2. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small non-cleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood. 1995;85:664-674

3. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adult and children with small noncleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 1996;14:925-934
4. Hoelther D, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1996;87:495-508
5. Thomas D, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1999;17:2461-2470
6. Lopez JM, Hagemester FB, MgLaughlin P, et al. Small noncleaved cell lymphoma in adult: superior results for stage I-III disease. *J Clin Oncol,* 1990;8:615-622
7. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol.* 1991;9:123-132
8. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III-IV B-cell non-Hodgkin lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol.* 1986;8:1219-1226
9. Patte C, Bernard A, Hartmann O, et al. High-dose metotrexate and continuous infusion Ara-C in childhood NHL. *Pediatr Hematol Oncol.* 1986;3:11-18
10. Schwenn M, Blattner S, Lynch E, Weinstein H. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1991;9:133-138
11. Bowman W, Shuster J, Cook B, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology group study. *J Clin Oncol,* 1996;14:1252-1261
12. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B- cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood.* 1992; 90: 2471-2478.
13. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood.* 1999;94(10):3294-3306
14. Самочатова Е. В., Островская А. В., Карачунский А.И. и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для

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

26. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97:3370-3379.