

Приложение
к приказу №180
от «23» июня 2025 года
Министра здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ «Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии

М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО НОЗОЛОГИИ «Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ»

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ	98
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ	112
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ	127

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С84, С84.1, С84.4, С84.5, С84.6, С84.7, С86.0, С86.1, С86.2, С86.5 – Т клеточная неходжкинские лимфомы, разработана с целью формирование единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики Т-клеточных лимфом в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии Т-клеточные лимфомы, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С84.0	Грибовидный микоз	40.11	Биопсия лимфатической структуры
С84.1	Синдром Сезари	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
С84.4	Периферическая Т-клеточная лимфома	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
С84.5	Другие и неуточненные Т-клеточные лимфомы	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
С84.6	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК+	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
С84.7	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК-	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
С86.0	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	40.11	Биопсия лимфатической структуры
С86.1	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	41.50	Полная спленэктомия
С86.2	Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией	86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
С86.5	Ангиоиммунобластная Т-	41.98	Другие манипуляции на

	клеточная лимфома		костном мозге
		99.791	Заготовка гемопоэтических стволовых клеток крови для аутотрансплантации
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

МКБ-11	
Зрелые Т- или НК-клеточные новообразования	
2A90	Зрелая Т-клеточная лимфома, определенные типы, узловая или системная
2A90.0	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
2A90.1	Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз
2A90.2	Хронические лимфопролиферативные заболевания НК-клеток
2A90.3	Агрессивный НК-клеточный лейкоз
2A90.4	Системная вирус-позитивная Т-клеточная лимфома Эпштейна-Барр у детей
2A90.5	Т-клеточная лимфома или лейкемия взрослых, ассоциированная с Т-клеточным лимфотропным вирусом типа 1 человека
2A90.6	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа
2A90.7	Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома
2A90.8	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
2A90.9	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
2A90.A	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная
2A90.B	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная
2A90.C	Периферическая Т-клеточная лимфома, не уточненная иначе
Зрелые Т-или НК-клеточные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания, первичные кожные специфические типы	
2B00	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
2B01	Микоз грибовидный
2B02	Синдром Сезари
2B03	Первичные кожные CD-30-положительные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания
2B03.0	Первичная кожная CD30-положительная анапластическая крупноклеточная лимфома
2B03.1	Лимфоматоидный папулез
2B0Y	Другие уточненные первичные кожные зрелые Т- или НК-клеточные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания
2B0Z	Первичная кожная Т-клеточная лимфома неустановленного или неуточненного типа
2B2Y	Другие уточненные новообразования зрелых Т-клеток или НК-

	клеток
2Б32.3	Иммунодефицитные лимфопролиферативные заболевания неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

- **Дата разработки и пересмотра протокола:**

2025-2028 год.

- **Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов:** Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

- **Члены междисциплинарной рабочей группы**

1. Юсупбеков Абдорбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
2. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
3. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
4. Гофур-Охунов Мирзаали Алёрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников;
5. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионального хосписа города Самарканда;
6. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии.

- **Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:**

1. Ходжаев Абдувохид Валиевич – д.м.н., профессор, Председатель Ассоциации онкологов Узбекистана;
2. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
3. Туйджанова Хожиниса Хашимовна – заведующий отделением 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;
4. Имамов Олим Абдилходжаевич – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;

5. Исраилова Феруза Абдухамидовна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
6. Хушвакова Сабина Уткировна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
7. Равшанова Насиба Бердиёровна – заведующий отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
8. Израилбекова Камила Шавкатовна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
9. Норбекова Мунира Хамрокуловна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
10. Ниёзова Шахноза Хамойдиновна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
11. Мансурова Гуля Баходировна – заведующий отделения радиологии РСНМПЦОиР;

- Рецензенты:

Из республики:

Исхаков Элдор Жасурович – д.м.н. заведующий кафедры онкологии и гематологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников;

Из зарубежа:

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабад, Индия;

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 22 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежа:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АллоТКМ	–	Аллогенная трансплантация костного мозга
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АЛК	–	Анапластической лимфомы киназа
АСТ	–	Аспаратаминотрансфераза
АутоТКМ	–	Аутологичная трансплантация костного мозга
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
АТ-3	–	Антитромбин-3
АККЛ	–	Анапластическая крупноклеточная лимфома
АИБЛ	–	Ангиоиммунобластная лимфома
БПВ	–	Безпрогрессивная выживаемость
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВПВ	–	Верхняя полая вена
ВДХТ	–	Высокодозная химиотерапия
ВЭБ	–	Вирус Эбштейна Барр
ГГТП	–	Г аммаглутаминамилтранспептидаза
Гр	–	Грей
ГСК	–	гемопозитические стволовые клетки
Г-КСФ	–	Г гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДВККЛ	–	Диффузная В-крупноклеточная лимфома
Ед	–	Единица измерения
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ИФА	–	Иммунноферментный анализ
ИФТ	–	Иммуно фенотипирование
ИХЛ	–	Иммуноемиллюминисценция

ИГХ	–	Иммуногистохимия
КП	–	Клинический протокол
КТ	–	Компьютерная томография
КЩС	–	Кислотно-щелочное состояние
КМ	–	Костный мозг
кЛХ	–	Классическая Лимфома Ходжкина
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛТ	–	Лучевая терапия
ЛПЗ	–	Лимфопролиферативное заболевание
ЛЖ	–	Левый желудочек
Мг	–	Миллиграмм
МЕ	–	Международная единица
МКБ	–	Международная классификация болезней
Мл	–	Миллилитр
МНО	–	Международное нормализованное отношение
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
МЭТЛ	–	Мономорфная эпителиотропная Т-клеточная лимфома кишечника
НХЛ	–	Неходжкинская лимфома
ОАК	–	Общий анализ крови
ОГК	–	Органы грудной клетки
ОБП	–	Органы брюшной полости
ОМТ	–	Органы малого таза
ОВ	–	Общая выживаемость
ПХТ	–	Полихимиотерапия
ПО	–	Полный ответ
ПР	–	Прогрессия
ПЦР	–	Полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	–	Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
ПВ	–	Протромбиновое время
ПТИ	–	Протромбиновый индекс
ПТКЛ	–	Периферическая Т-клеточная лимфома
ПУВА	–	Псоролен+ультрафиолет+электромагнитные лучи
РКИ	–	Рандомизированное клиническое исследование
СМЖ	–	Спинно-мозговая жидкость
СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
ССС	–	Сердечно-сосудистая система
СТ	–	Стабилизация
СН	–	Сердечная недостаточность

СРБ	–	С-реактивный белок
СЗП	–	Свежезамороженная плазма
ТГСК	–	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	–	Трансплантация костного мозга
Т-ЛЛ	–	Т-лимфобластная лимфома
ТЛАЭ	–	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
ТОК	–	Тотальное облучение кожи
УД	–	Уровень доказательности
УЗДГ	–	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
УФО	–	Ультрафиолетовое облучение
ФГДС	–	Фиброгастродуоденоскопия
ФДГ	–	Фтордезоксиглюкоза
ФТКЛ	–	Фолликулярная Т-клеточная лимфома
ХТ	–	Химиотерапия
ЦНС	–	Центральная нервная система
ЧО	–	Частичный ответ
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭХО-КГ	–	Эхокардиография
ЭБВ	–	Эбштейн Барр вирус
ЭКФ	–	Экстракорпоральный фотоферез
ХГЧ	–	Хорионгонадотропин человека
ЯМРТ	–	Ядерно-магнитная резонансная томография
Ara-C	–	Цитарабин
ALK	–	Anaplastic lymphoma kinase
CALGB	–	Cancer and Leukemia Group B
CD	–	Кластер дифференцировки
DUSSP-22	–	Dual specificity protein phosphatase
EBMT	–	European Group for blood and Marrow
ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group
EBV	–	Ebstein barr virus
EMA	–	Epithelial membrane antigen
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization
GrB	–	Granzyme B
HLA	–	Система лейкоцитарных антигенов человека
IFRT	–	Involved-field radiation therapy
NCCN	–	National comprehensive cancer network
NOS	–	Not otherwise specified
NPM	–	Nucleophosmin
NK	–	Natural killer

ProBNP	–	Мозговой натрийуретический гормон
Perf	–	Perforin
PINK	–	Prognostic index for natural killer cell lymphoma
TRM	–	Treatment-related mortality
TCR	–	T-cell rearrangements
TFH	–	T-follicular helper

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Врачи-гематологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинич. исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа

2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

2. Основная часть

- Введение

Т-клеточная лимфома относится к классу неходжкинских лимфом. Это гетерогенная группа, включающая различные злокачественные заболевания лимфоидных тканей организма. Они имеют различные особенности течения, структуры, симптомы. Т-клеточную патологию классифицируют, как редкую форму онкологического заболевания, имеющую большое клиническое разнообразие. Для болезни характерен агрессивный темп развития.

Особенности клинических проявлений от первичного месторасположения опухолевого очага, распространенности болезни. В большинстве случаев поражаются периферические, забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы.

Периферическая Т-клеточная (Т-лимфоцитарная) 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».

- Общая характеристика нозологии

- **Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы** представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся из зрелых Т-клеток (посттимических) и составляющих около 10% неходжкинских лимфом [1]. Наиболее распространенным подтипом является ПТКЛ неутонченная (26%), далее следуют ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (19%), анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК-положительная (7%), АККЛ, АЛК-отрицательная (6%), и Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (<5%)[2].
- **Кожные Т-клеточные лимфомы** представляют собой группу неходжкинских лимфом, которые в основном присутствуют в коже и иногда прогрессируют, поражая лимфатические узлы, кровь и внутренние органы [3].
- **Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая** - представляет собой гетерогенную группу лимфом из зрелых Т-лимфоцитов, которые не соответствуют ни одной из клинико-морфологических категорий предусмотренных классификацией ВОЗ. Обычно развивается в пожилом возрасте, медиана возраста 60 лет. Чаще заболевают мужчины. Заболевание чаще манифестирует с увеличения лимфатических узлов любой локализации, вторично вовлекаются костный мозг (20-30%), селезенка, экстранодальные ткани (кожа, желудочно-кишечный тракт, реже легкие, центральная нервная система), часто заболевание протекает с наличием В-симптомов [4,5] ПТКЛн ассоциируется с плохой общей выживаемостью и безпрогрессивной выживаемостью по сравнению с В-клеточными лимфомами [6].
- **Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома** - образована клетками с фенотипом периферических Т-лимфоцитов. Развивается из фолликулярных Т-хелперов, которые в норме находятся в герминативных центрах. Обычно эта лимфома возникает в пожилом возрасте (60-70 лет). Несколько чаще у мужчин. Вирус Эпштейна-Барр считается вероятным этиологическим фактором и обнаруживается в В-клетках в 80-95% случаев [4]. Чаще проявляется генерализованной лимфаденопатией, а также поражением печени, селезенки и костного мозга. Среди лабораторных показателей обнаруживают поликлональную гипергаммаглобулинемию, Кумбс-положительную гемолитическую анемию,

холодовые агглютинины, криоглобулины, антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела, а также ревматоидный фактор [4] Прогноз аналогичен ПТКЛн. В исследовании одного учреждения, в котором рассматривались данные 199 пациентов с ПТКЛ, 5-летняя ОВ и БПВ составили 36% и 13%, соответственно, для подгруппы пациентов с АИБЛ [7].

• **Анапластическая крупноклеточная лимфома** - представляет собой две различные нозологические формы - АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-, ключевое различие между которыми заключается в наличии или отсутствии экспрессии ALK протеина. Химерный белок ALK-NPM является продуктом транслокации между хромосомами 2 и 5. Локус p23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы, трансмембранный рецептор, близкий лейкоцитарным тирозиновым киназам, чья физиологическая экспрессия в постнатальном периоде ограничивается клетками центральной нервной системы. Локус q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина, кодирующий кислый фосфопротеин, локализующийся в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Так как белок ALK в норме выявляется только в нервной ткани, то обнаружение его при лимфоме свидетельствует об aberrантной экспрессии гена, обусловленной транслокацией t(2;5). Большинство пациентов с АККЛ имеют III или IV стадию заболевания (у 65% ALK-положительных и 58% для ALK отрицательных), часто ассоциированную с системными симптомами и экстранодальным поражением [8]. Общая 5-я выживаемость с АККЛ, ALK+ составляет 70-80%, при ALK негативной АККЛ прогноз хуже 5-ти летняя ОВ составляет 49%. Однако у пациентов с перестройкой DUSSP-22 прогноз благоприятный, 5-ти летняя ОВ составляет 90%, а у пациентов с перестройкой TP63 прогноз плохой и ОВ составляет 17% [4].

• **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа** - лимфома преимущественно экстранодальной локализации, ассоциированная с ВЭБ. Большинство этих лимфом имеет фенотип НК-клеток, остальные - фенотип цитотоксических Т-лимфоцитов. Чаще встречается у лиц азиатского происхождения. Наиболее высокая заболеваемость отмечена среди лиц среднего возраста (44-54года), опухоль может развиваться у детей и молодых взрослых. Мужчины болеют чаще. Наиболее значимый этиологический фактор ВЭБ, выявляемый практически во всех случаях. Чаще проявляется в виде опухоли с инвазивным ростом в полости и придаточных пазухах носа, нёбе и носоглотке. Учитывая деструктивный характер опухоли и склонность к изъязвлению, ее называли ранее «летальной срединной гранулемой». Возможна диссеминация с поражением кожи, ЖКТ и шейных лимфатических узлов. Рецидив часто сопровождается диссеминацией. Редко встречается НК/Т-клеточная лимфома с локализацией вне срединных структур лицевого черепа (экстраназальная) чаще поражающая кожу, мягкие ткани, ЖКТ или яички [4].

• **Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией** - первичная Т-клеточная лимфома кишечника, которая встречается у пациентов с целиакией. Эта

лимфома намного чаще встречается в странах Запада (из-за высокой распространенности целиакии) и редко в Азии. Болеют преимущественно лица пожилого возраста (60-70 лет); отмечается небольшое преобладание мужчин. У одних пациентов целиакия предшествует Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с энтеропатией, у других целиакию, в том числе без выраженных клинических проявлений, диагностируют одновременно с лимфомой. Заболевание обычно проявляется болью в животе, диареей, мальабсорбцией или рецидивом мальабсорбции у пациентов, ранее положительно ответивших на безглютеновую диету. Чаще развивается в тонкой (тощей и подвздошной), реже в толстой кишке и желудке. В 30% случаев лимфома распространяется в лимфатические узлы брюшной полости, реже в костный мозг и другие органы [4].

- **Мономорфная эпителиотропная Т-клеточная лимфома кишечника** - первичная Т-клеточная лимфома, которая не связана с целиакией. Чаще встречается в Азии. Заболеваемость преобладает среди мужчин. Чаще поражается тонкая кишка, реже толстая кишка и желудок. В кишке лимфома распространяется диффузно. Возможна отдаленная диссеминация. Часто поражаются брыжеечные лимфоузлы. Медиана продолжительности жизни менее 1 года[4].

- **Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома** - редкая агрессивная лимфома. На ее долю приходится 1-2%, всех Т-клеточных лимфом. В большинстве случаев развивается из гамма-дельта цитотоксических Т-лимфоцитов. Чаще болеют молодые мужчины, медиана возраста начала заболевания 35 лет. Характерна гепатоспленомегалия без лимфоаденопатии. Практически всегда сопровождается поражением костного мозга[4].

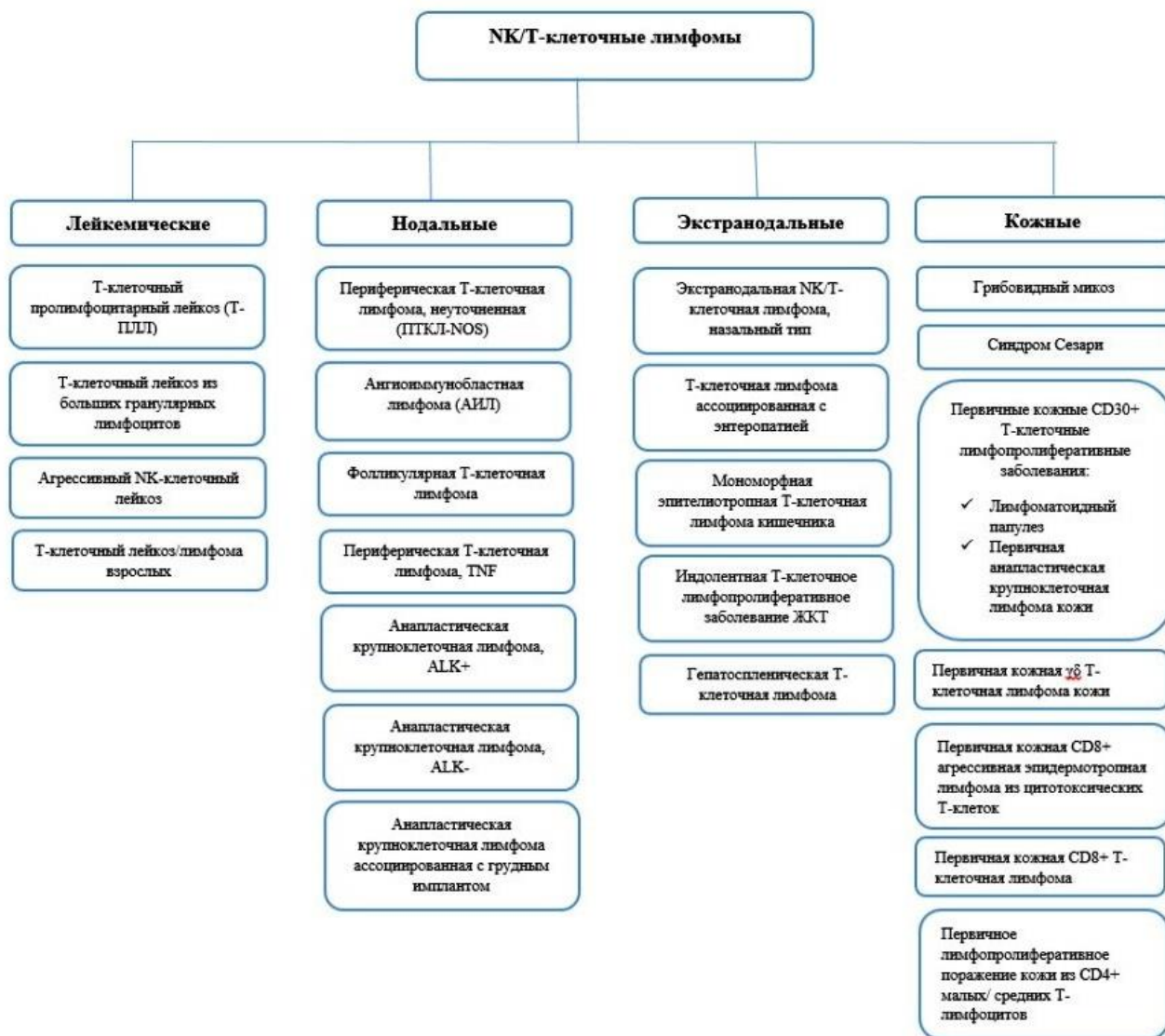
- **Грибовидный микоз** - первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами [9]. Грибовидный микоз является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжкинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом. Более 75% случаев грибовидного микоза наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55-60 лет. Грибовидный микоз может также поражать детей и подростков (1% случаев) [9].

- **Синдром Сезари** - это Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся эритродермией, генерализованной лимфоаденопатией и наличием в крови циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (клеток Сезари)[9]. Синдром Сезари составляет менее чем 5% от всех первичных кожных лимфом. Болеют преимущественно люди пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст начала заболевания составляет 60-65 лет[9].

- **Клиническая классификация**

В классификации ВОЗ Т/НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания разделены на три основные подгруппы: протекающие с лейкоемизацией, преимущественно экстранодальные или кожные, преимущественно нодальные [10].

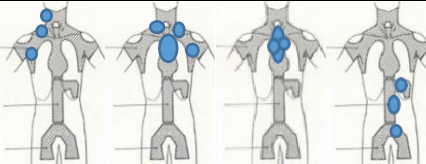
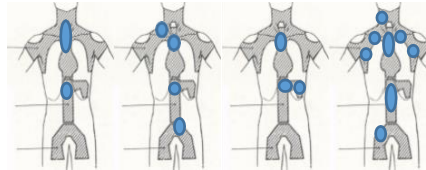
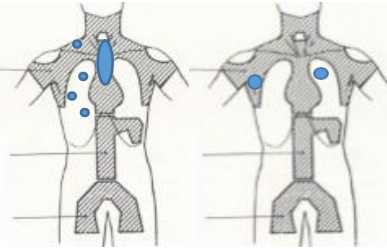
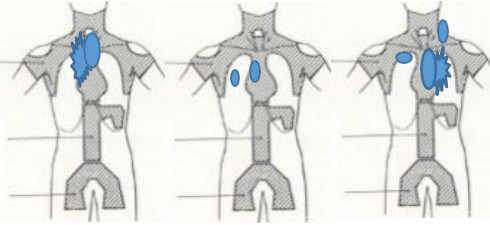
Рисунок 1. Классификация НК/Т-клеточных лимфом.

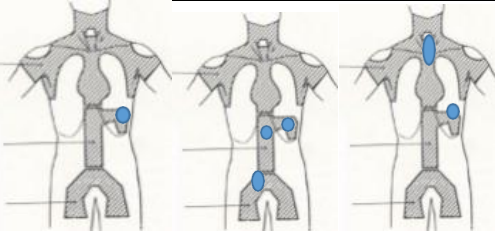
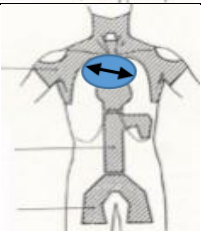


Совместно с определением варианта ПТКЛ, у каждого пациента нодальной ПТКЛ должна быть определена стадия заболевания согласно классификации Ann Arbor [11], а также группа риска согласно одной из прогностических моделей для ПТКЛ [12-15].

Система стадирования Ann-Arbor в модификации Cotswold [11]:

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹	
----------	--	--

Стадия II	Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³	
Стадия III	Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ⁴	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. • Поражение печени и/или костного мозга. 	
Для всех стадий		
A	Отсутствие признаков B-стадии.	
B ⁵	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления. • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев 	
E ⁶	<p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только регионарных лимфатических узлов • При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани 	

S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)	
X ⁷	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁸ более 1/3	

¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

² При НХЛ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).

³ Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов.

⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁶ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁷ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁸ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

Стратификация группы Периферических Т-клеточных лимфом. Международный прогностический индекс [12].

Международный прогностический индекс для ЛПЗ. Факторы риска (по 1	Прогностические группы	Баллы
Возраст > 60 лет	Низкий риск	0 или 1

Концентрация ЛДГ > норма	Низкий промежуточный	2
Соматический статус ECOG 2-4	Высокий промежуточный	3
Стадия по AnnArbor III-IV	Высокий	4 или 5
Экстранодальные поражение >1 группы		

Прогностический индекс для ПТКЛ-неуточненной [13].

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%

Модифицированный прогностический индекс для ПТКЛ-неуточненной [14].

Факторы риска (по 1 баллу)	Прогностические группы
Возраст > 60 лет	Группа 1 - 0 баллов
Концентрация ЛДГ > норма	Группа 2 - 1 балл
Соматический статус ECOG 2-4	Группа 3 - 2 балла
Ki- 67	Группа 4 - 3 или 4 балла

PINK - Прогностический индекс для НК/Т-клеточной лимфомы [15].

Факторы риска (по 1 баллу)	Прогностические группы
Возраст > 60 лет	Низкий риск 0-1 балл
Стадия III-IV	Промежуточный риск 2 балла
Поражение отдаленных лимфоузлов	Высокий риск 3 и более баллов
Экстра назальный тип заболевания	

PINK-E - Прогностический индекс для НК/Т-клеточной лимфомы [15].

Факторы риска (по 1 баллу)	Прогностические группы
Возраст > 60 лет	Низкий риск 0-1 балл
Стадия III-IV	
Поражение отдаленных лимфоузлов	
Экстраназальный тип заболевания	Промежуточный риск 2 балла

КЛИНИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ ГМ/СС [16]:

Клиническая стадия	T (кожа)	N (лимфоузлы)	M (внутренние органы)	V (кровь)
IA (ограниченное поражение кожи)	T1 (пятно, папула и/или пятно менее 10% S тела)	N0	M0	V0 или V1
IB (только кожа)	T2 (пятно, папула и/или пятно более 10% S тела)	N0	M0	V0 или V1
IIA	T1-2	N1-2	M0	V0 или V1
IIB (опухолевая стадия - л/у)	T3 (1 и более л/у более 1 см в диаметре)	N0-2	M0	V0 или V1
IIIA (эритродермия)	T4 (слияние эритемы более 80% S тела)	N0-2	M0	V0
IIIB (эритродермия)	T4 (слияние эритемы более 80% S тела)	N0-2	M0	V1
IVA (CC)	T1-4	N0-2	M0	V2
IVA(CC/non CC)	T1-4	N3	M0	V0 или V1 или V2
IVB (висцеральное заболевание)	T1-4	N0-3	M1	V0 или V1 или V2
	Трансформация крупных клеток (крупноклеточная трансформация)			

- Диагностические критерии:

- Решающее значение для верификации диагноза лимфомы являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Дополнительные методы необходимы для определения распространенности опухолевого процесса и стратификации пациентов по группам риска[9].

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

- Панель ИГХ для Т-клеточных лимфом может включать: CD20, CD3, CD10,

BCL6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, EBER-ISH, TCRP, TCR5, PD1/CD279, ALK, TP63 с или без анализа маркеров клеточной поверхности методом проточной цитометрии kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2; TCRaP, TCRyS [17].

- Дополнительное иммуногистохимическое исследование для характеристики подмножеств ПТКЛ, включая маркеры происхождения Т-фолликулярных хелперов: CXCL13, ICOS, и цитотоксические Т-клеточные маркеры (TIA-1, granzyme-B, perforin)[17].

- Жалобы, анамнез, данные физического исследования играют важную роль в диагностике и дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний, но неспецифичны в связи с чем не относятся к диагностическим критериям[9].

- Диагноз устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ [9].

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

- Жалобы и анамнез:

- увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное);
- кашель без выделения мокроты - возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения;
- отеки лица, шеи, рук - возникают за счет сдавления верхней полой вены; тяжесть в левом подреберье - за счет увеличения селезенки;
- общая слабость, повышенная утомляемость;
- пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиоэктазии, атрофия кожи); феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний;
- множественность высыпаний, несколько зон вовлечения;
- характерная локализация высыпаний на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению;
- кожный зуд, часто сопровождающий высыпания;
- деструкции в области срединных структур лица - полость носа, рта, ротоглотка, орбита (характерно для НК/Т-клеточной лимфомы назального типа).

- Физикальные обследование:

- **В-симптомы:** повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и

ночное время; снижение массы тела (снижение веса на 10% и более от исходного уровня);

- количество и размер высыпаний (наличие пятен и бляшек указывает на возможную ассоциацию с ГМ); наиболее частая локализация высыпаний — верхние и нижние конечности. В 25 % случаев наблюдается спонтанная регрессия кожных поражений;
- идентификация пальпируемых л/у и органомегалии представлена одним или несколькими узлами, имеющими тенденцию к изъязвлению;
- увеличение лимфоузлов различной локализации;
- увеличение размеров печени и селезенки.

- Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови - подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: ОАК может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный лейкоцитоз. Часто отмечается ускорение СОЭ до значительных цифр. Анемия наблюдается редко и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком;
- Биохимический анализ крови - лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевины, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов
- Гистологическое исследование биоптата лимфоузла или образования - с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- Иммуногистохимическое исследование биоптата лимфоузла или образования - с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- Гистологическое исследование гребня подвздошной кости - обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. В случае первичного поражения костного мозга, трепанобиопсия должна выполняться в рестадировании и при завершении терапии. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата [9].
- ИФТ периферической крови - является обязательным при Синдроме Сезари для определения циркулирующих лимфоцитов с иммунофенотипом характерным для синдрома Сезари;

- Инструментальные исследования:

- ПЭТ/КТ - для более точного стадирования процесса в дебюте заболевания, а также адекватной оценки ответа на лечение, в том числе при подозрении на рецидив заболевания является необходимым проведение позитронно

эмиссионной томографии, совмещенную с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами [17-20].

- КТ с контрастированием (шеи, ОГК, ОБП, малого таза) - при невозможности проведения ПЭТ/КТ рекомендуется выполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [9].
- УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов - увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;
- МРТ-головного мозга - при подозрении на поражение головного мозга

- Перечень обязательных исследований на стационарном уровне:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование)*
13. Гистологическое исследование гребня подвздошной кости**
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. УЗИ ОБП+почек
18. ПЭТ/КТ всего тела***
19. КТ с контрастированием****

- Перечень дополнительных исследований по показаниям:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19

4. Определение КЩС и газов крови;
5. Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
14. Миелограмма
15. ИФТ периферической крови
16. Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
17. Стандартное –цитогенетическое исследование
18. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
19. Рентгенография придаточных пазух носа;
20. Ортопантограмма;
21. Компьютерная томография грудного сегмента
22. КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. УЗИДГ сосудов (вен и/или артерий);
27. Спирография.
28. МРТ-головного мозга
29. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
30. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ

* В случае если не было проведено ранее.

** В дебюте заболевания (в случае если ранее не было проведено) и при рестадировании (в случае изначального поражения костного мозга).

*** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение.

**** В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ.

- Показания для консультации специалистов

- **гепатолог** – для диагностики и лечения заболеваний печени;

- **гинеколог** – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов; для диагностики и лечения заболеваний репродуктивной системы;
- **дерматовенеролог** – диагностика и лечение кожновенерологических заболеваний;
- **инфекционист** – по показаниям;
- **кардиолог** – для коррекции/подбора базисной терапии при АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности; для диагностики и лечения заболеваний ССС;
- **невропатолог** – по показаниям;
- **нейрохирург** – определение показаний для нейрохирургических вмешательств;
- **нефролог (эфферентолог)** – для диагностики и лечения заболеваний почек;
- **онколог** – диагностика солидных опухолей;
- **оториноларинголог** – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- **офтальмолог** – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;
- **психиатр** – диагностика и лечение психических расстройств;
- **психолог** – для диагностики и коррекции психологических расстройств (депрессия, анорексия и т.п.);
- **проктолог** – анальная трещина, парапроктит;
- **торакальный хирург** – для определения показаний и проведения плевральной пункции, биопсии легкого;
- **реаниматолог** – нарушение витальных функций;
- **ревматолог** – подозрение на диффузное заболевание соединительной ткани;
- **трансфузиолог** – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- **уролог** – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- **фтизиатр** – диагностика туберкулеза;
- **хирург** – определение показаний для хирургических вмешательств;
- **челюстно-лицевой хирург** - инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы;
- **врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению** – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);

- **Диагностический алгоритм:**

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

Схема 1. Алгоритм диагностики лимфопролиферативных заболеваний



- Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 1. Основные нодальные и экстранодальные зрелые Т-клеточные новообразования в соответствии с классификацией лимфом ВОЗ 2016г., с кратким описанием их основных характеристик (клеточное происхождение, иммунофенотип и генетические изменения) [4,5,21].

Зрелые Т-клеточные новообразования	Гистологические характеристики	Происхождение	Иммуногистохимические характеристики	Генетические особенности
Ангиоиммунная Т-клеточная лимфома.	Лимфоидная ткань частично или полностью замещена лимфоидным пролифератом из атипичных клеток малого и среднего размера с неровными контурами ядер, плохо различимыми ядрышками в них и бледно окрашенной цитоплазмой. Хорошо заметны многочисленные клетки реактивно-воспалительного фона: малые лимфоциты, гистиоциты, плазмоциты и эозинофильные гранулоциты. Характерно перинодальное распространение опухолевого пролиферата, однако с сохранением субкортикальных синусов, что служит ценным	Фолликулярные Т-хелперов.	Опухолевые клетки: CD3 +, CD4 +, TCRαP +, CD10 + (50-70%), в большинстве случаев PD1 + (CD279), ICOS+(CD278), CXCL13 +, BCL6 + расширение ФДК. Разбросанные В-бласты, часто EBV +.	Мутации RHOA (чаще всего G17V) (50-70%). Эпигенетика: TET2 (-80%), DNMT3A (~ 30%), IDH2R172 (20% -30%). Путь TCR: CD28 изменения (мутации или сплавов) (-30%), PLCG1 мутации (-10% -15%), CARD11, VAV1 мутации (по несколько%).

	<p>диагностическим признаком. В паракортикальной зоне образуется разветвленная сеть венул с высоким эндотелием. Среди клеток лимфомы находят разрозненные В-иммунобласты, обычно ВЭБ-позитивные, что дало основание рассматривать вирус как этиологический фактор. Иногда также встречаются клетки типа Штернберга-Рид. Выделяют три гистологических варианта строения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы, представляющих, как предполагается, различные этапы ее морфогенеза. Вариант 1 -характеризуется сохранением архитектоники лимфатического узла, присутствием гиперпластических фолликулов с герминативными центрами, которые окружены клетками лимфомы. Вариант 2 - характеризуется стиранием рисунка строения</p>			
--	--	--	--	--

	<p>лимфатического узла. Фолликулы все еще присутствуют, но они «выгоревшие», регрессированные. Вариант 3 - чаще всего сопровождается полным стиранием рисунка строения лимфатического узла.</p>			
<p>Фолликулярная Т-клеточная лимфома.</p>	<p>Характеризуется нодулярным/фолликулярным типом роста довольно однообразного пролиферата из лимфоидных клеток средних размеров, чем создает большое сходство с фолликулярными В-клеточными лимфомами. Другой вариант строения фолликулярной Т-клеточной лимфомы имеет сходство с прогрессивно трансформированными фолликулами в лимфатическом узле. От АИБЛ отличается отсутствием как пролиферирующих венул с высоким эндотелием, так и развитой сети</p>	<p>Фолликулярные Т-хелперов.</p>	<p>Опухолевые клетки: такие же, как АИБЛ, обычно с сильным фенотипом TFH Нет распространения ФДК за пределы фолликулов. Рассеянные В-бласты, часто EBV+.</p>	<p>Такие же как при АИБЛ, но без IDH2 мутаций синтез SYK-ITK в ~20% (t(5;9)(q33;q22)).</p>

	фолликулярных дендритических клеток за пределами фолликулов.			
Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с фолликулярным Т-хелперным иммунофено типом.	Имеет некоторые черты строения АИБЛ. В первую очередь это относится к росту опухолевого пролиферата в Т-зоне (морфологический эквивалент лимфомы Т-зоны), но без значительного неопухолевого реактивного компонента, разветвленных посткапиллярных венул и развитой сети фолликулярных дендритических клеток	Фолликулярные Т-хелперов.	Опухолевые клетки: CD3 +, CD4 +, TCRaP +, положительные не менее 2 маркера TFH. Нет распространения ФДК за пределы фолликулов В-бласти с переменным разбросом, EBV+.	Такие же как при АИБЛ но без IDH2 мутаций.
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK+.	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная чаще всего образована крупными атипичными лимфоидными клетками с хорошо развитой цитоплазмой с перинуклеарным эозинофильным включением (в зоне Гольджи) и полиморфными ядрами, среди которых	Активированные Т-клетки.	CD30 + (100% ячеек), ALK +, EMA +, CD25 +, часто CD3- с общей потерей других Т-клеточных антигенов, CD4 +/-, цитотоксический профиль (TIA1 +, Perf+, GrB+), EBV-.	Синтез ALK в результате t(2;5) (~80% случаев) (NPM-ALK) или t(2;X) (~20%) включающие другие гены партнёры.

	<p>можно обнаружить бобовидные и подковообразные формы. Кроме «типичного» (70%) варианта АККЛ, ALK+ из крупных клеток, встречаются лимфогистиоцитарный (10%), мелкоклеточный (10%), ходжкиноподобный (напоминающий лимфому Ходжкина с нодулярным склерозом, 1-3%), комбинированный (10-20%) варианты. На ранних стадиях заболевания опухоль поражает лимфатический узел частично, нередко отмечается рост опухолевых клеток в краевом и промежуточных синусах</p>			
<p>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-.</p>	<p>Морфологическое строение схоже с АККЛ+, но морфологические варианты не выделяют</p>	<p>Активированные Т-клетки.</p>	<p>CD30 + (100% клеток), ALK-, EMA +/-, CD25+, часто CD3- с переменной потерей других Т-клеточных антигенов, CD4 +/-, частый цитотоксический профиль (TIA1 +, Perf+, GrB +), EBV-.</p>	<p>Реанжировка DUSP22 (30%), реанжировка TP63 (2%-8%), реанжировки VAV1, ROS, TYK (<10%). Мутации в генах JAK-STAT сигналы (STAT3, JAK-1) в -30%</p>

<p>Периферическая Т-клеточная лимфома, не уточненная (ПТКЛ, NOS)</p>	<p>Морфологические проявления периферической Т-клеточной лимфомы лимфатических узлов весьма разнообразны. Лимфоидная ткань обычно полностью замещена опухолевым пролифератом, возможно расширение паракортикальной зоны за счет пролиферации атипичных лимфоидных клеток средних и крупных размеров с ядрами неправильной формы и хорошо видимыми в них ядрышками. Иногда встречаются разрозненные клетки с оптически пустой цитоплазмой и клетки типа Штернберга-Рид. Часто можно обнаружить примесь клеток воспаления: мелкие лимфоциты, крупные В-лимфоциты, плазмоциты, эозинофильные гранулоциты и эпителиоидные гистиоциты. Наиболее легко узнаваемый вариант периферической Т-клеточной лимфомы, не уточненной-</p>	<p>Активированные зрелые Т-клетки, в основном CD4 + центрального типа памяти, Th1 или Th2.</p>	<p>CD3 +, CD4 +>> CD8 +, в основном ав Т-клетки, часто aberrantные фенотип особенно с потерей CD5 и/или CD7. Подмножество имеет цитотоксический профиль (TIA1+, GrB+/-, Perf+/-), CD8 + или CD4-/CD8-. Два дополнительных молекулярных подмножества в соответствии с экспрессией GATA3 или TBX21. В большинстве случаев ВЭБ-отрицательный.</p>	<p>случаев. Гетерогенный мутационный пейзаж: PTCL-TBX21, обогащенный мутация генов в ДНК метилирование; PTCL-GATA3 несут частые потери / мутации в генах супрессорах опухоли, нацеленные на CDKN2A/ ВTP53 и PTEN / PI3K пути.</p>
---	--	--	--	---

	<p>лимфоэпителиоидная лимфома, или лимфома Леннерта. Для этого варианта характерна диффузная или паракортикальная пролиферация преимущественно мелких клеток с неровными контурами ядер на фоне выраженной инфильтрации эпителиоидными гистиоцитами, расположенными поодиночке либо в виде групп (кластеров). Встречаются клетки воспаления, такие как эозинофильные гранулоциты, а также клетки типа Штернберга-Рид. Есть данные, свидетельствующие о лучшем прогнозе при этом варианте, чем в целом при периферических Т-клеточных лимфомах, неуточненных.</p>			
<p>Экстранодальная НК-Т-клеточная лимфома, назальный тип</p>	<p>Для экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы назального типа характерен диффузный деструктивный рост с ангиоинвазией, ангиодеструкцией и некрозом. В месте развития</p>	<p>Активированные НК-клетки (>70%)>цитотоксические клетки Тy5 или Тар.</p>	<p>CD3⁺(цитоплазма)/мембрана CD3 негативна, CD5⁻, CD56⁺ (почти постоянный), CD2^{+/-}, CD4⁻/CD8⁻, редко CD8⁺, активированный цитотоксический профиль (TIA1⁺, GrB⁺, Perf⁺),</p>	<p>DDX3X мутации (20%) BCOR мутации (30%) STAT3, STAT5B, JAK3 Мутации (почти в 30%) TP53 мутации делеции в PRDM1, HACE1, CDKN2A/B,</p>

	<p>опухоли обычно появляется изъязвление. Клетки лимфомы могут отличаться размерами, быть от мелких до крупных, иногда с анапластической морфологией. Ядра в опухолевых клетках неправильной формы, везикулярные или с зернистым хроматином, малозаметными или мелкими ядрышками, цитоплазма умеренно развита, оптически пустая. Часто встречаются фигуры митозов и апоптозные тельца. Иногда в составе пролиферата находят значительную примесь клеток воспаления, в том числе мелкие лимфоциты, плазматические клетки, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты и гистиоциты</p>		<p>CD30+/-, EBV+ (EBER) 100%.</p>	<p>Обязательная патогенетическая роль EBV.</p>
<p>Т-клеточная лимфома ассоциирова</p>	<p>При гистологическом исследовании находят плеоморфный пролиферат</p>	<p>Кишечные внутриэпителиальные Т -</p>	<p>CD3+, CD5-, CD7+, CD4- / CD8-, активированный цитотоксический профиль</p>	<p>HLA ассоциации: DQ2-DQ7. Частые увеличение 9q31.3. Мутации в JAK-1</p>

<p>нная с энтеропатией</p>	<p>из клеток среднего или большого размера, иногда анапластического вида, с ядрами неправильной формы, выраженными ядрышками в них и бледной цитоплазмой. Часто встречается ангиоинвазивный и ангиодеструктивный рост, очаги некроза. Нередко обнаруживают примесь клеток воспаления (иногда значительную), состоящую из эозинофильных гранулоцитов, гистиоцитов и плазмочитов. В слизистой оболочке кишки, прилежащей к лимфоме, выражены морфологические изменения, характерные для целиакии. В пораженных лимфатических узлах рисунок строения обычно стерт в результате внутрисинусового и/или паракортикального распространения опухолевого пролиферата.</p>	<p>лимфоциты (TαP>Tγ5).</p>	<p>(TIA1+, GrB+, Perf+), CD56-, CD30+/-, CD103+, EBV-.</p>	<p>(20%-50%), JAK-3 (10%), STAT3 (20%), STAT5B (редко), SETD2 (нехарактерно), KRAS/NRAS/, BRAF (20%).</p>
-----------------------------------	---	--------------------------------	--	---

	Иногда в лимфатических узлах обнаруживают очаги некроза, в которых неразличимы клетки лимфомы.			
Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома	При гистологическом исследовании клетки лимфомы среднего размера, содержат круглые ядра с мелкодисперсным хроматином, незаметными ядрышками и объемную бледно окрашенную цитоплазму. Один из наиболее ярких признаков этой лимфомы кишечника-эпителиотропизм, нередко с деформацией ворсинок.	Кишечные внутриэпителиальные Т - лимфоциты (Тy5>ТаР).	CD3+, CD5-, CD7+, CD4-/CD8+, CD56+, активированный цитотоксический профиль (TIA1+, GrB+, Perf+), CD30-, CD103+, EBV-.	Нет сообщений о HLA ассоциированных мутациях. Мутации/делеции in SETD2 (-90% инактивация SETD2), mutations in STAT5B (60%), JAK3 (-50%), KRAS/NRAS/, BRAF (50%-60%)
Индолентная Т-клеточная лимфома ЖКТ	Результат клональной пролиферации лимфоидных Т-клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Лимфоидные клетки занимают собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистую основу, но в эпителий не проникают.	зрелые Т-клетки, вероятно, происходящие из слизистой оболочки кишечника.	CD3+, CD103-, CD4+ или CD8+, CD56-, цитотоксический профиль для CD8+ случаев, ТаР+, низкий индекс пролиферативной активности ki67 EBV-.	синтез JAK2- STAT3 в CD4+ случаях, STAT3 SOCS1 TET2 DNMT3A, KMT2D мутации, 3'UTR перестройки в IL2 в CD8+ случаях.

<p>Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома</p>	<p>Опухолевые клетки обычно среднего размера, однообразные, с округлыми или несколько неправильной формы ядрами, мелкоглыбчатым хроматином, малозаметными ядрышками в них и с бледно окрашенной цитоплазмой. В селезенке опухолевые клетки находят в тяжах и синусоидах красной пульпы; выражена гипоплазия белой пульпы. Рисунок строения в поражённых лимфоузлах большей частью сохранен. Клетки лимфомы появляются в синусах и парасинусоидально. В печени клетки гепатолиенальной лимфомы обнаруживают в синусах. В костном мозге цепочки клеток опухоли - кровеносные синусоиды, просвет которых расширен.</p>	<p>Зрелые у5Т>> арТ-клетки врожденной иммунной системы.</p>	<p>CD3+, CD5-, CD56+/-, CD4-/CD8-, редко CD8+, неактивированный цитотоксический профиль (TIA1+, GrB-/+, perf-), Ty5>> Tap, EBV.</p>	<p>Изохромосома 7q (~60% - 70%). Мутации в SETD2 (-35%), в STAT5B (-30%), STAT3 (10%).</p>
--	---	---	---	--

Таблица 2. Основные кожные Т-клеточные лимфомы (ГМ/СС) в соответствии с классификацией лимфом ВОЗ 2016г., с кратким описанием их основных характеристик [9].

Кожные Т-клеточные лимфомы	Гистологические характеристики	Иммуногистохимические характеристики	Дополнительные особенности
Грибовидный Микоз.	Характерно: наличие в инфильтрате плеоморфных («церебриформных») лимфоидных клеток малых и средних размеров, а также наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном ряде эпидермиса (3 и более); наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком; повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза («диспропорциональный эпидермотропизм»); размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных; внутриэпидермальные скопления лимфоцитов (микроабсцессы Потрие); фиброз и/или отек сосочковой части дермы ¹	Клетки инфильтрата состоят из а/р Т-хелперов - зрелых клеток памяти, которые имеют иммунофенотип: PF1+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+. Иные фенотипы Т- цитотоксический (PF1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+) иу/5 (рF1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+). Может наблюдаться полная или частичная потеря экспрессии пан-Т-клеточных антигенов CD3, CD5 и CD7 на поздних стадиях. На поздних стадиях появление экспрессии цитотоксических протеинов TIA1, granzyme B, перфорина. Аберрантный CD4+/CD8+ или CD4-/CD8-. Увеличение соотношения CD4/CD8 (более чем 8/1). Примешивающиеся бластные	ПЦР-исследование для определения реаранжировки гена Т- клеточного рецептора является вспомогательным методом, так как моноклональность инфильтрата обнаруживается в 90% случаев бляшечной и опухолевой стадий ГМ и лишь в 50-60% - в пятнистой стадии.

		клетки часто экспрессируют CD30.	
--	--	----------------------------------	--

¹Для повышения достоверности гистологического исследования необходимо отменять лечение любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными кортикостероидами и иммуносупрессантами за 2 недели до проведения биопсии. В неясных случаях рекомендуется проведение нескольких биопсий из разных очагов и повторных биопсий через 2-4 недели (без назначения наружной терапии).

Кожные Т-клеточные лимфомы	Цитологическое исследование мазка крови.	Проточная цитофлуометрия.	ПЦР¹
Синдром Сезари.	<p>Клетки Сезари имеют ядра неправильной формы с множественными инвагинациями ядер, с церебриформным видом. Различают 3 морфологических варианта клеток Сезари:</p> <p>мелкоклеточный (размер клеток от 8 до 11 мкм).</p> <p>крупноклеточный (размер клеток от 12 до 25 мкм).</p> <p>двуядерный (клетки с двумя ядрами).</p> <p>В мазках крови необходимо определять абсолютное и относительное (процентное) число этих клеток в общей популяции лимфоцитов. Выявление</p>	<p>Маркеры Т- лимфоцитов, циркулирующих в крови, - CD3, CD4, CD7, CD26. Т-лимфоциты с aberrантной экспрессией маркеров CD3, CD4, CD7, CD26, повышено содержание CD3+ или CD4+ клеток периферической крови с коэффициентом отношения CD4/CD8 > 10 (определяется при помощи проточной цитометрии); повышено содержание CD4+ клеток периферической крови с aberrантным иммунофенотипом, включающем отсутствие экспрессии CD7 (> 40%</p>	<p>Моноклональная реаранжировка гена Т-клеточного рецептора.</p>

	<p>содержания клеток Сезари в крови > 1000 клеток/мм³ подтверждает диагноз.</p>	<p>CD4+CD7- клеток) или CD26 (> 30% CD4+CD26- клеток). Неопластические Т-лимфоциты при синдроме Сезари обычно экспрессируют CD3 и CD4, но не экспрессируют CD8. Малое количество (менее 10%) CD8-положительных Т-лимфоцитов в составе кожного инфильтрата в биоптате кожи также указывает на диагноз синдрома Сезари.</p>	
--	---	--	--

¹ Дополнительный метод исследования кожи и лимфоузлах (в случае их увеличения > 1,5 см), у пациентов с хронической эритродермией неясной этиологии.

Международным обществом лимфом кожи (ISCL) и Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) выработаны следующие критерии диагностики СС[9]:

1. Отсутствие предшествующего ГМ.
2. Генерализованная эритродермия (диффузная эритема, покрывающая не менее 80% поверхности тела с/без шелушения).
3. Наличие в крови доминантного клона Т-лимфоцитов (определяется при помощи ПЦР или Southern blot).
4. Наличие одного или более следующих признаков:
 - Абсолютное количество клеток Сезари в крови > 1000 клеток/мм³.
 - Повышено содержание CD3+ или CD4+ клеток периферической крови с коэффициентом отношения CD4/CD8 > 10 (определяется при помощи проточной цитометрии).
 - Повышено содержание CD4+ клеток периферической крови с aberrantным иммунофенотипом, включающим отсутствие экспрессии CD7 ($> 40\%$ CD4+CD7-клеток) или CD26 ($> 30\%$ CD4+CD26- клеток).
 - Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора методом ПЦР) исследования кожи и лимфатических узлов (в случае их увеличения $> 1,5$ см) являются дополнительными методами диагностики в неясных диагностических ситуациях у пациентов с хронической эритродермией неясной этиологии.

4. Тактика лечения на амбулаторном уровне.

1) Немедикаментозное лечение (режим, диета и пр. лучевое);

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

2) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Тактика ведения на амбулаторном уровне сводится к выявлению, своевременному направлению к гематологу/онкологу пациентов с подозрением на ЛПЗ, а также пациентов находящихся на диспансерном учете с установленным диагнозом.

Обезболивающая и другая симптоматическая терапия по показаниям.

Таблица-1

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	-
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В

	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	-
	Хлоргексидин	Наружное	-
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

3) Хирургическое вмешательство

проводится по индивидуальным показаниям

4) Дальнейшее ведение

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы:

- Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТКТ через 3 месяца от завершения инициальной терапии [5].
- Пациентам, завершившим лечение по поводу ПТКЛ с достижением ПО, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врачагематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно [5].
Обследование включает: ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.
- В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно.
- КТ шеи, ОГК, ОБП, малого таза с контрастированием каждые 6-месяцев в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям.
- ПЭТКТ проводится в случае если последний ПЭТКТ соответствовал 4-5b Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [5].

- При проведении АллоТКМ наблюдение проводится согласно протоколу аллогенной родственной/неродственной трансплантации костного мозга в течении 5-ти лет с мониторингом минимальной остаточной болезни (методом ПЦР, FISH, NGS) и донорского химеризма.

Грибовидный микоз, Синдром Сезари:

- Ранние стадии – ежегодно (физикальный осмотр с картированием кожи, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов);
- Поздние стадии – каждые 6 месяцев (физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических лимфатических узлов, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) [9].

5) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.

- Всем пациентам с ПТКЛ, после 3-4 циклов химиотерапии и после завершения всей программы лечения, необходима оценка ответа на терапию в соответствии с критериями ответа по Lugano (см. приложение 3) [17].
- Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (смотрите приложение 4).
- При ГМ/СС используются критерии ответа на лечение, предложенные ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) (смотрите приложение 5).

5. Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи.

1) Показания для плановой госпитализации:

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

2) Показания для экстренной госпитализации:

- Соматически тяжелый пациент (ECOG \geq 3 баллов):

- Опухолевая интоксикация, синдром сдавление
- Тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии.
- Полиорганная недостаточность в следствии основного заболевания
- Фебрильная нейтропения

6. Тактика лечения на стационарном уровне.

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы);

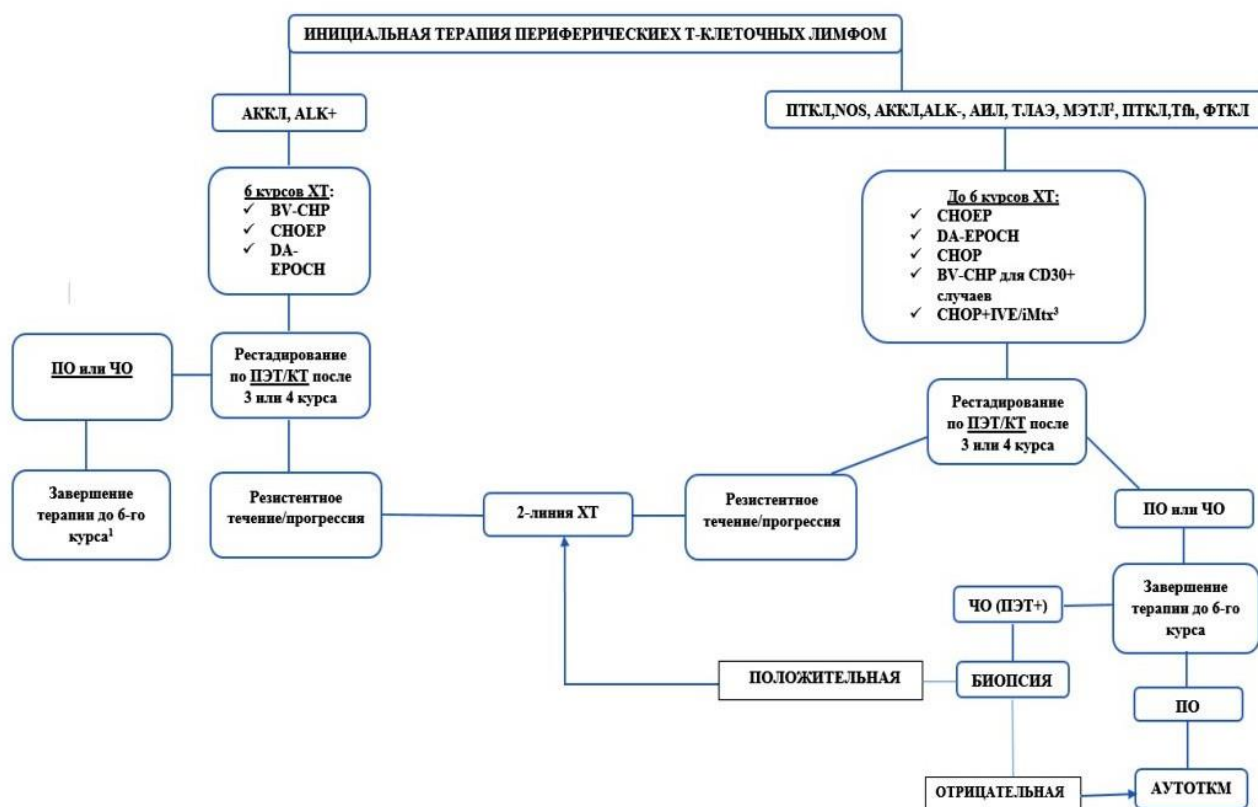
Первая линия терапии ПТКЛ:

- Пациентам до 60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с ПТКЛн, АИБЛ, АККЛ, ALK+/-, ТЛАЭ, МЭТЛ, ФТКЛ в качестве инициальной терапии рекомендовано проведение курсов химиотерапии с добавлением этопозида СНОЕР-21/14 или DA-EPOCH [22,23,24].
- Ранее не получавшим лечение пациентам до 60 лет с АККЛ возможно рассмотреть проведение курсов с брентуксимаб-ведотином (BV-CHP) [25].
- В ряде рандомизированных проспективных исследований, проведенных немецкой группы DSHNHL, показаны улучшение результатов лечения при включении этопозида к курсам СНОР. Данный режим (СНОЕР) позволил достичь более высокой частоты полных ремиссий в сравнении со стандартной схемой СНОР: 88% и 79% соответственно, а также улучшил показатели выживаемости без прогрессии: 69% и 58% соответственно.
- По результатам одноцентрового исследования 2 фазы, где изучалось использование DA-EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид и доксорубин) после периода наблюдения в 24 месяца, показали положительные результаты с 2-х летним периодом безпрогрессивной и общая выживаемости 53% и 73% соответственно [23].
- Единственным явно положительным исследованием было ESHELON-2, большое рандомизированное исследование в котором сравнивали эффективность классического СНОР (6 курсов) с СНР (т.е. без винкрестина) в сочетании с брентуксимаб ведотином [26]. Результаты показали превосходную БПВ для комбинации Брентуксимаб-ведотин+СНР. [25]. Однако 75% пациентов в исследовании были с АККЛ, и польза от данного режима не была статистически значимой для других подтипов ПТКЛ (72 - ПТКЛн и 54- АИБЛ). Однако данная схема одобрена FDA (с 2018г) у впервые выявленных ранее нелеченных пациентов с CD 30+ положительными ПТКЛ согласно исследованию ESHELON-2.
- Пациентам до 60 лет с ПТКЛн, АИБЛ, АККЛ, ALK-, ТЛАЭ, МЭТЛ, ФТКЛ, а также АККЛ, ALK+ группы высокого риска по IP1 достигшим полного или частичного ответа после индукционной (инициальной) терапии, рекомендовано

проведение сбора гемопоэтических стволовых клеток, с последующим проведением высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичных ГСК в качестве консолидации [26,27].

- Ауто-ТГСК пациентам с рефрактерным заболеванием, не отвечающим на терапию спасения не показана.
- При Т-клеточной лимфоме ассоциированной с энтеропатией исход после стандартной химиотерапии СНОР обычно плохой. Недавние отчеты показывают, что для пациентов, которые способны перенести более агрессивные режимы химиотерапии, результаты могут быть значительно улучшены. Схема с ифосфамидом, винкристином, этопозидом и метотрексатом (IVE/MTX) с последующей АутоТКМ показала многообещающие результаты с 5-летней ОБ и БПВ 60% и 52% соответственно [28].
- В исследовании регистров EBMT 4-летняя общая и безпрогрессивная выживаемость пациентов с ТЛАЭ после интенсивных схем индукции с последующим проведением АутоТКМ в первую ремиссию при полном или частичном ответе составили 59% и 54% соответственно [29].

Схема 2. Алгоритм инициальной терапии ПТКЛ пациентов до 60 лет.



¹ Рекомендовано проведение консолидации с АутоТКМ в первой ремиссии у пациентов высокой группы риска по IP1.

² МЭТЛ только недавно был выделен в отдельную нозологию, и оптимальное лечение еще не определено.

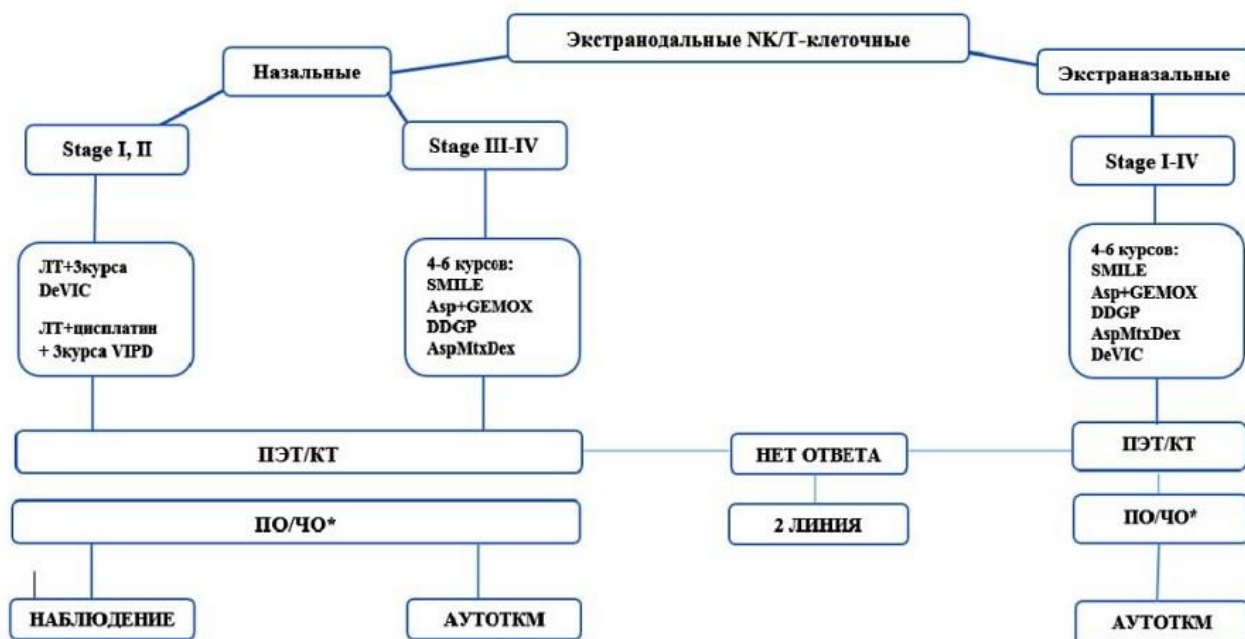
³ Рекомендовано для пациентов с ТЛАЭ.

Пациентам с **I-II стадиями экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы**, назального типа, в качестве первой линии терапии рекомендовано проведение одного из следующих вариантов лечения:

- Одновременная химиолучевая терапия: ЛТ СОД 50 Гр и выполнение редуцированного (2/3) курса DeVIC с последующей консолидацией - 3 курса DeVIC [30];
- Либо ЛТ СОД 40-44 Гр и еженедельное введение цисплатина (30 мг/м²), с последующей консолидацией - 3 курса VIPD [31];
- Последовательная химиолучевая терапия: ХТ по схеме VIPD с последующей ЛТ 36-44 Гр (для пожилых пациентов) [32].

Пациентам с **распространенными (III-IV) стадиями экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы**, назального типа и для всех стадий экстранодального типа экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы рекомендовано проведение химиотерапии на основе L-аспарагиназы: AspMtxDex или SMILE, +/- ЛТ 45-50 Гр с целью индукции ремиссии [33].

Схема 3. Алгоритм инициальной терапии экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы.



*При ПЭТ+ результате рекомендована биопсия, при положительном результате биопсии, рекомендована 2-линия.

- Пациентам с локализованными (I-II) стадиями ПТКЛн, АИБЛ или АККЛ, ответившим на индукционную терапию (достигнута частичная ремиссия или более), не являющимися кандидатами для аутоТГСК, после завершения

индукционной терапии, рекомендовано проведение лучевой терапии на зоны исходного поражения 30-36 Гр (в случае достижения ПО после ХТ) или 40-50 Гр (в случае достижения ЧО после ХТ) с целью консолидации достигнутого ответа [34].

- Пациентам с I-II стадиями экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы, назального типа, при наличии противопоказаний к ХТ рекомендовано проведение ЛТ СОД 50-55 Гр [35].

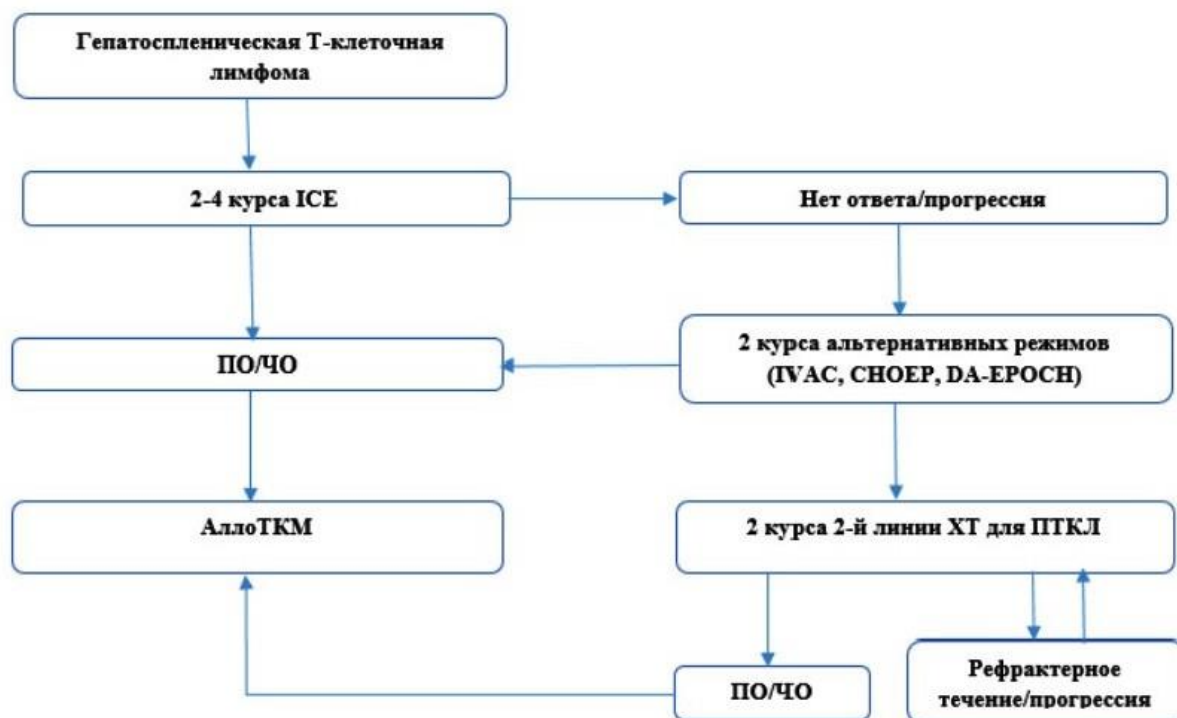
- **Гепатоспленическая (гепатолиенальная) Т-клеточная лимфома** - имеет один из наихудших прогнозов среди периферических Т-клеточных лимфом с 5-летним показателем ОВ менее 10%. СНОР не является адекватной терапией для ГЛТЛ. [36]. Пациентам до 60 лет с ГЛТЛ рекомендованы интенсивные схемы, такие как ICE, IVAC (ифосфамид, цитарабин, этопозид) или высокодозированные СНОЕР/DA-ЕРОСН (этопозид, винкристин, доксорубицин, циклофосфамид и преднизолон) [37]. Цель терапии - достигнуть полный или частичный ответ перед ТКМ. Пациенты должны иметь очень низкую опухолевую нагрузку вовремя ТКМ. Полный курс химиотерапии может не потребоваться для достижения адекватного ответа, позволяющего провести ТКМ.

- ПЭТ-сканирование при ГЛТЛ недостаточно для оценки ответа. Отрицательный ответ по ПЭТ должен быть подтвержден биопсией костного мозга и, в отдельных случаях, биопсией печени.

- ГЛТЛ не является нодальным заболеванием, и критерии ответа Lugano к нему не применяются.

- Предпочтительным является проведение аллогенной ТКМ после достижения ответа, однако при отсутствии донора рекомендовано проведение ауто ТКМ [38].

Схема 4. Алгоритм инициальной терапии Гепатоспленической (гепатолиенальной) Т-клеточной лимфомы.



Терапия первой линии ранних стадий ГМ[9].

- Для пациентов в IA стадии с небольшими очагами поражения кожи допускается тактика «наблюдай и жди» под строгим наблюдением врача.
- У пациентов с IA, IB и ПА стадиями используются следующие виды наружной терапии(НТ):
- Топические кортикостероиды (класс I, бетаметазона дипропионат 0,05% или мометазона фуорат 0,1%) наносятся на поверхность высыпаний 2 раза в день до полного разрешения.
- Узковолновое ультрафиолетовое облучение (УФО) спектра В. Облучение проводится 2-3 раза в неделю, первая экспозиция должна быть не более 70% от ранее определенной минимальной эритемной дозы. Последующие экспозиции проводятся следующим образом: при отсутствии эритемы - время экспозиции увеличивается на 40%, при слабой эритеме - на 20%, при выраженной эритеме - остается тем же. Рекомендовано для пятен и тонких бляшек. Непосредственные побочные эффекты - эритема, зуд, ощущение жжения.
- ПУВА-терапия (псорален + ультрафиолетовое облучение спектра А). За 2 часа до облучения пациент принимает перорально 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг, начальная доза облучения зависит от типа кожи (0.25-1.0 Дж/см²), затем с каждым сеансом доза повышается на 0,25-0,5 Дж/см² или более в зависимости от

выраженности эритемы. Лечение проводится 3-4 раза в неделю до разрешения высыпаний (30-35 сеансов). Общая доза варьирует от 50 до 80 Дж/см², что бывает достаточным для достижения клинической ремиссии. Применяется при распространенных и более инфильтрированных элементах, фолликулярной форме ГМ. Побочные эффекты включают эритему, тошноту, зуд, фотодерматит и фотокарциногенез.

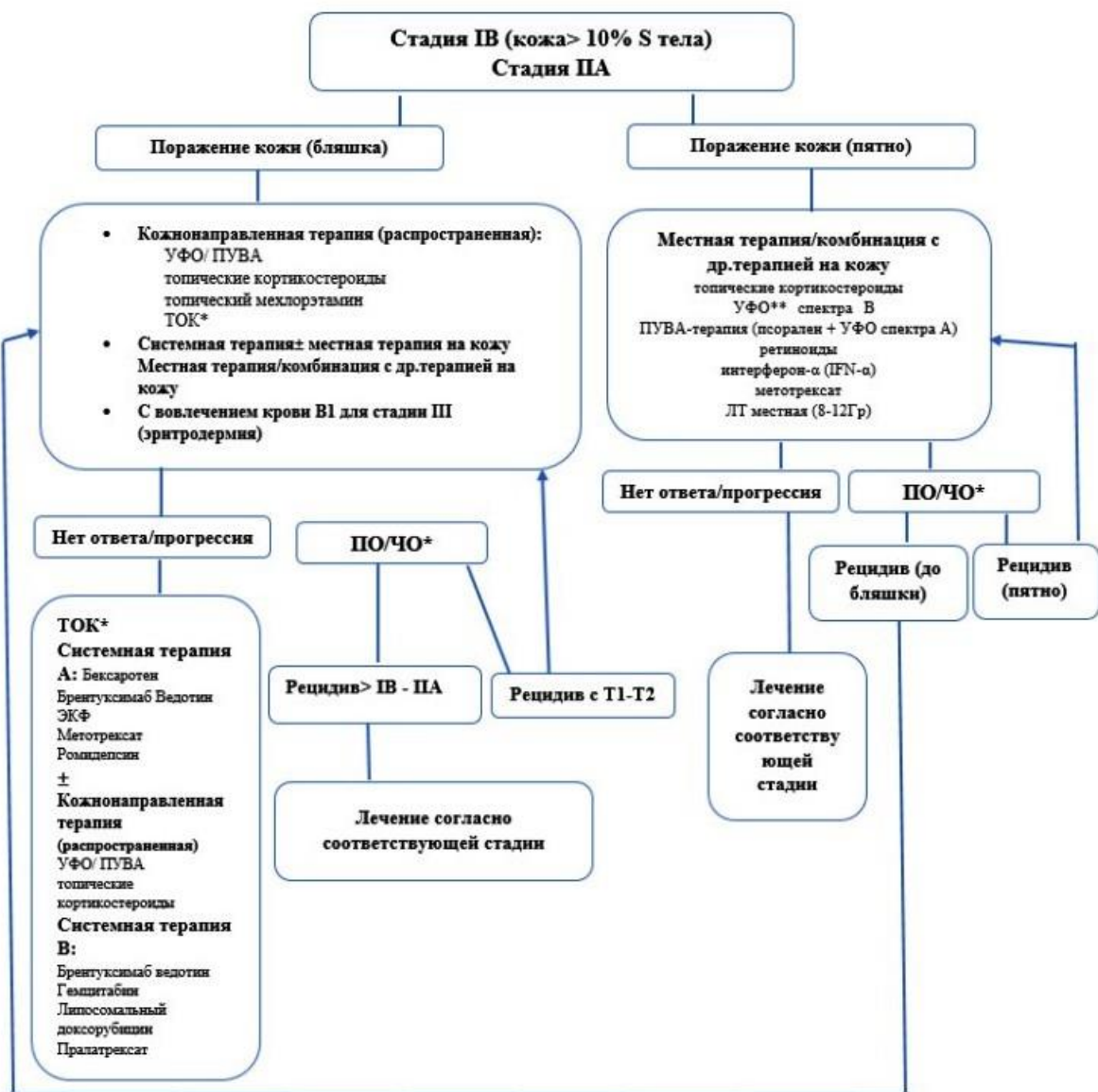
- **Локальная лучевая терапия** используется у пациентов с небольшим количеством высыпаний (10-20 Гр на курс).
- **Тотальное облучение кожи** обычно проводится пациентам с распространенными высыпаниями и может назначаться как терапия первой или второй линии больным с Т2 и Т3 стадиями с отсутствием эффекта от топической терапии. ТОК проводится с использованием нескольких (чаще всего шести) электронных полей (переднее, заднее, правое и левое передние косые поля, правые и левые задние косые поля). Во время лечения экранируются глаза и ногти. РОД - 1-1,2-1,5 Гр, СОД - 30-40 Гр. Необходимо помнить о лучевых повреждениях - эритема кожи, частичная или полная алопеция, дистрофия ногтей, выраженная сухость кожи. У большинства больных эти проявления обратимы (<2 лет). ПУВА-терапия используется в качестве поддерживающего лечения после ТОК.

Схемы 5. Алгоритм инициальной терапии ГМ пациентов до 60 лет



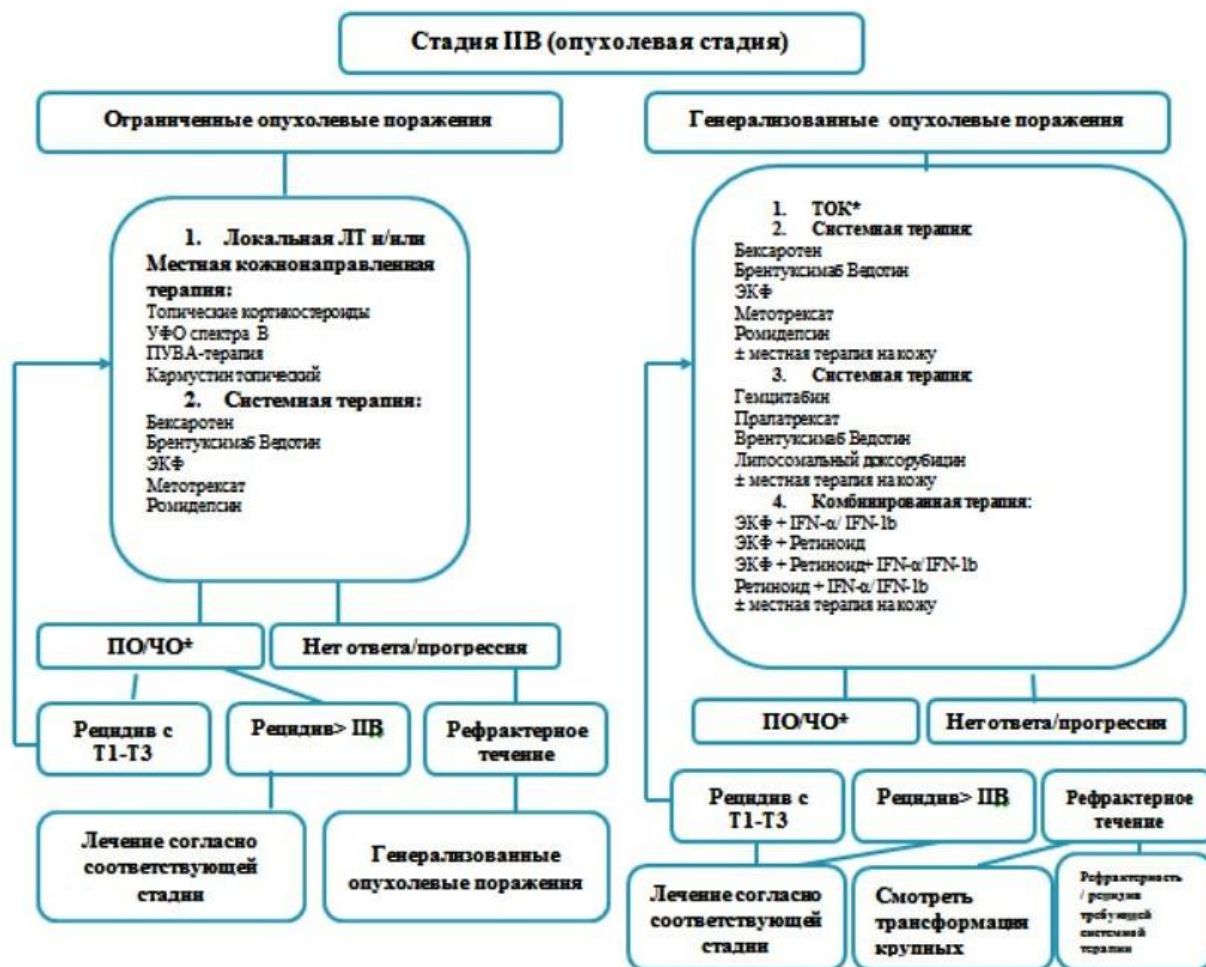
При отсутствии или недостаточном эффекте наружной терапии в качестве второй линии при ранних стадиях ГМ могут использоваться [9]:

- **Ретиноиды** (13-цис-ретиноевая кислота (изотретиноин, этретинат) в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела в течение 2-3 месяцев, могут назначаться в комбинации с ПУВА, IFN-а.
- **Интерферон-а (IFN-а)** также может использоваться как препарат первой линии для ПВ, Ш и СС и эффективен в умеренно высоких дозах: 3-10 МЕ ежедневно или 3 раза в неделю. Можно комбинировать с ПУВА, ретиноидами и химиотерапией.
- **Метотрексат** назначают в дозах от 25 до 75 мг в неделю, можно комбинировать с IFN-а.
- **Брентуксимаб ведотин** для лечения взрослых пациентов при отсутствии или недостаточном эффекте после минимум одной линии предшествующей системной терапии при наличии экспрессии CD30 + антигена. Режим дозирования: 1,8 мг/кг внутривенно каждый 21 день. Лечение проводят в течение 8 циклов, при достижении частичного ответа допускается проведение еще 8 циклов. При появлении побочных эффектов (наиболее часто - периферическая полинейропатия) допустимо снижение дозы до 1,2 мг/кг и увеличение интервала между циклами [39]



Терапия поздних стадий ГМ [9].

- ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC). Вориноставит назначается перорально по 400 мг ежедневно. Назначается перорально по 400 мг ежедневно. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности.
- электронно-лучевая терапия является крайне эффективным методом лечения ГМ/СС и может применяться как при ранних, так и при поздних стадиях как терапия первой линии и при рецидивах/прогрессировании заболевания
- в качестве системной химиотерапии может применяться монотерапия циклофосфамидом или гемцитабином или режимы, применяемые для лечения нодальных лимфом: СНОР, ЕРОСН, CMED/ABV, флударабин +IFN-α. (30)



Синдром Сезари [9].

При назначении терапии рекомендовано соблюдать те же принципы, которые лежат в основе лечения ГМ:

- подходы к лечению определяются массой опухоли и скоростью прогрессии.
- по возможности необходимо избегать подавления иммунного ответа.
- При необходимости системного лечения предпочтительно назначение иммуномодулирующей терапии, а не химиотерапии.
- комбинированная или мультимодальная (например, сочетание системной иммуномодулирующей терапии и наружной).
- своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводит к улучшению состояния пациента.
- большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни.

Терапия первой линии СС[9]:

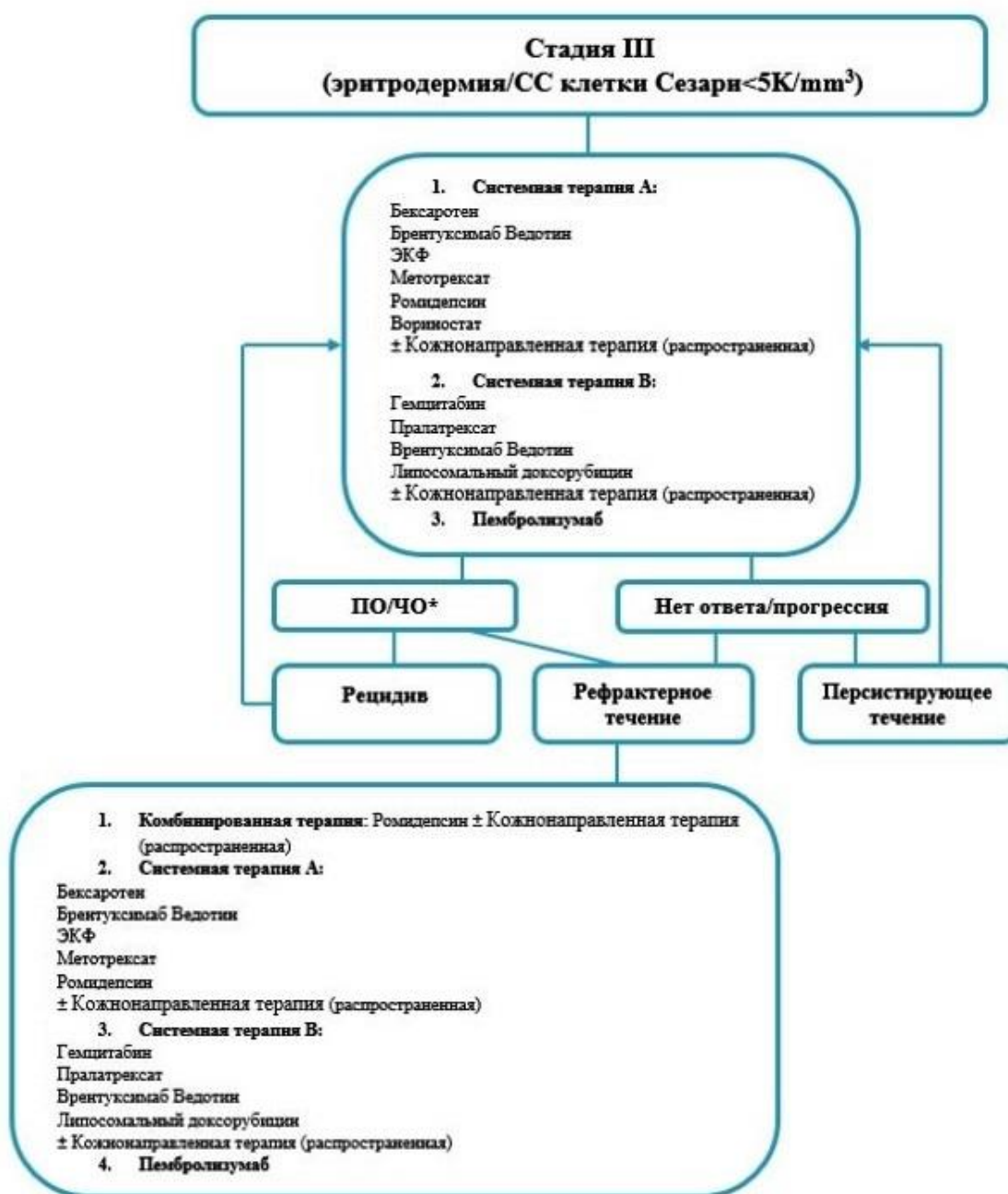
- Наиболее эффективным методом первой линии терапии в настоящее время у пациентов с СС является **экстракорпоральный фотоферез**. Перед проведением ЭКФ необходимо определить циркулирующий клон Т- лимфоцитов в крови. ЭКФ не показан пациентам с поражением л/у и висцеральных органов (стадии IVA и IVB). Сеансы проводят один раз в день в течение 2-х дней с 4-х недельным

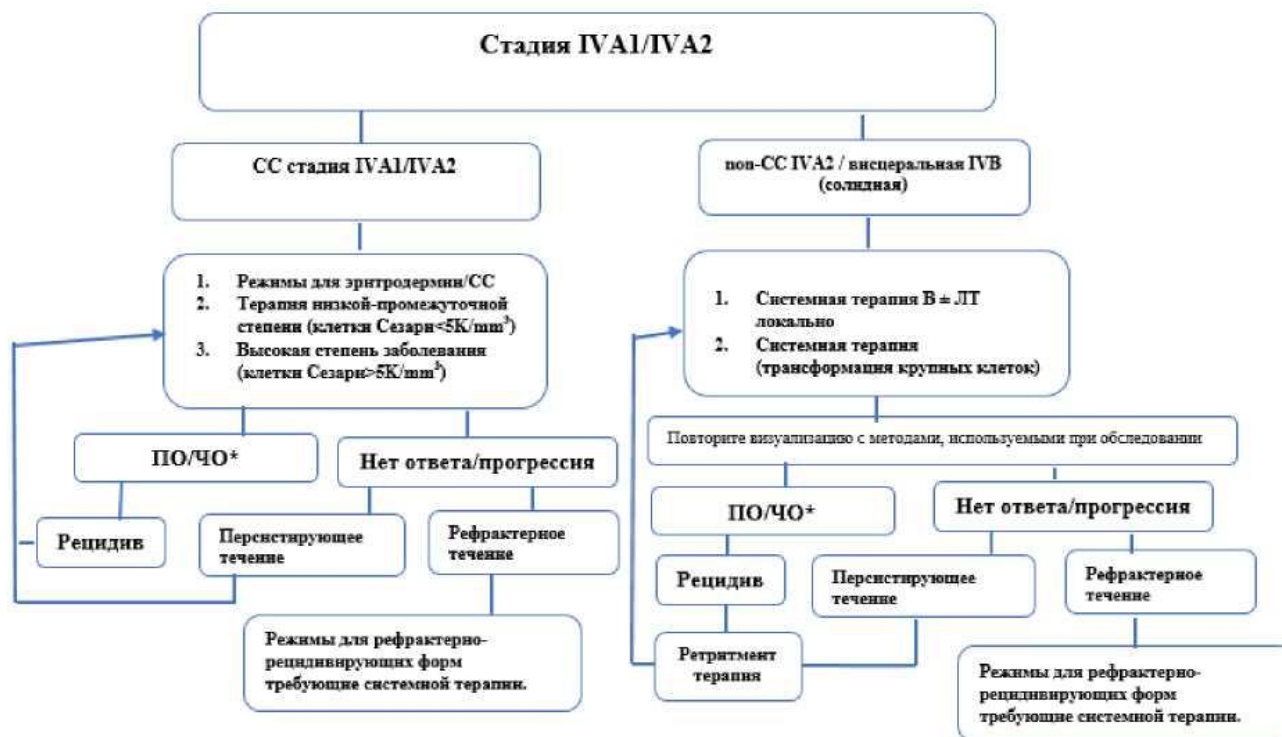
перерывом. Для устранения отрицательного воздействия на организм фотоокисленных продуктов в период проведения фотофереза рекомендуется назначение антиоксидантов (токоферола, бета-каротина, селена).

• **Интерферон-а (IFN-а)** также может использоваться как препарат первой линии для СС, он эффективен в более высоких дозах, чем при ГМ: 9-18 MU ежедневно в течение 3-х месяцев, затем 3 раза в неделю. При непереносимости высоких доз назначают 3-6 MU ежедневно или 3 раза в неделю.

• Терапия низкими дозами метотрексата (<100 мг/неделю) может назначаться как монотерапия при отсутствии возможностей проведения других видов лечения.

Схема 8-9. Алгоритм инициальной терапии СС пациентов до 60 лет





Лечение рецидивов/рефрактерного течения ПТКЛ:

- Несмотря на то, что значительное число пациентов с нодальными ПТКЛ чувствительны к химиотерапии, продолжительность их ответа короткая и рецидивы случаются часто.
- При принятии решения о лечении рецидивирующей или рефрактерной ПТКЛ следует прежде всего решить вопрос о том, является ли пациент кандидатом на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Для таких пациентов Национальная комплексная онкологическая сеть рекомендуют в качестве терапии спасения комбинированную химиотерапию или препараты в моно-режиме. Пациентам, которые не являются кандидатами на трансплантацию, обеспечивается паллиативная терапия с минимальной токсичностью.
- Схемы комбинированной химиотерапии для ПТКЛ включают стандартные схемы лечения для лимфом, такие как ICE, DHAP, DHAХ и ESHAP [40-44]. Режимы на основе гемцитабина также показали активность, включая GDP, GemOx[45-48].
- За исключением CD30 + АККЛ, для рецидивирующих/рефрактерных ПТКЛ стандарта терапии не разработано. Единственный одобренный во всем мире препарат используемый в качестве терапии спасения представляет собой конъюгат анти-CD30 антител брентуксимаб ведотин (БВ). В ключевом исследовании II фазы монотерапия брентуксимаб-ведотином у тяжело предлеченных пациентов с нодальными АККЛ, ЧОО составила 86% (66% полных и 20% частичных ответов), частота полного ответа 57% при средней продолжительности ответа 12,6 месяца [49].

- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами АККЛ с экспрессией CD30 рекомендовано проведение терапии брентуксимабом ведотином в монорежиме или в сочетании с режимом химиотерапии для лечения рецидивов [49,50].

Вторая линия терапии для АККЛ для кандидатов на ТКМ	Вторая линия терапии для АККЛ для НЕ кандидатов на ТКМ
Предпочтительным является: Брентуксимаб-ведотин	Предпочтительным является: Брентуксимаб-ведотин
Другие препараты, применяемые в моно-режиме: Бендамустин Белиностат Кризотиниб Пралатрексат	Другие препараты, применяемые в моно-режиме: Бендамустин Белиностат Кризотиниб Пралатрексат Г емцитабин
Комбинированная химиотерапия: DHAP DHAX ESHAP GDP GemOx ICE	Лучевая терапия

- При рефрактерной/рецидивирующей форме ALK-позитивной АККЛ после проведения всех линий терапий в качестве альтернативы возможно применение селективного ингибитора ALK - Кризотиниб, в качестве альтернативного лечения до прогрессирования [51].

Вторая линия терапии для ПТКЛн, ТЛАЭ, МЭТЛ, АИБЛ, ФТКЛ для кандидатов на ТКМ	Вторая линия терапии для ПТКЛн, ТЛАЭ, МЭТЛ, ФТКЛ, АИБЛ для НЕ кандидато в на ТКМ
Предпочтительными являются: Брентуксимаб-ведотин Белиностат Пралатрексат ¹	Предпочтительными являются: Брентуксимаб-ведотин Белиностат Пралатрексат
Комбинированная химиотерапия: DHAP DHAX ESHAP GDP GemOx ICE	Другие препараты, применяемые в моно-режиме: Бендамустин Г емцитабин Циклофосфамид или этопозид Леналидомид

Другие препараты, применяемые в моно-режиме: Бендамустин Гемцитабин Леналидомид	Лучевая терапия
--	-----------------

¹при АИБЛ имеет ограниченную активность, и не является предпочтительным

Показатели общей выживаемости (%) при лечении препаратами, одобренными FDA.

Название препарата	ПТКЛн	АККЛ	АИБЛ
Пралатрексат (PROPEL study) [52]	31	29 Медиана БПВ 3,5 месяцев	8
Белинонат (BELIEF study) [53]	23	15 Медиана БПВ 7,9 месяцев	46
Бендамустин (BENTLY trial) [54]	41 Медиана БПВ 3,6 месяцев	50 Медиана БПВ 3,5 месяцев	69
Леналидомид (EXPECT study) [55]	33	40 Медиана БПВ 4,0 месяца	29
Брентуксимаб-ведотин [49]	25 Медиана БПВ 2,6 месяцев	85	50

- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы рекомендуется проведение химиотерапии рецидива по одной из схем терапии на основе аспарагиназы (AspMetDex или SMILE) если ранее не применялись либо комбинированная химиотерапия второй линии для ПТКЛ [5].
- В настоящее время согласно международным рекомендациям предпочтительным является использование ингибиторов иммунной контрольной точки (PD-1) Пембролизумаб или Ниволумаб [56,57].

Лечение рецидивов/рефрактерного течения ГМ/СС.

При рецидиве или прогрессировании ГМ/СС необходимо выполнять повторную биопсию кожи для исключения крупноклеточной трансформации, при необходимости - повторную процедуру стадирования. Тактика лечения рецидивов также базируется на определении стадии заболевания, учитывается развитие резистентности к предыдущим видам терапии [9].

Выбор лечения зависит от возраста пациента, степени тяжести поражения крови, общего соматического статуса и предыдущих методов.

В терапии второй линии при лечении ГМ/СС используются следующие препараты:

- хлорамбуцил в сочетании с системными глюкокортикостероидами: хлорамбуцил 2-12 мг/день + преднизолон 20мг/день.
- ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) (Воринонат). Назначается перорально по 400 мг ежедневно до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности.
- пегилированный липосомальный доксорубин: вводится в дозе 20-30 мг/м²в/в каждые 2-4 недели.
- гемцитабин: 1200 мг/м²в 1, 8 и 15 день 28-дневного цикла (3-6курсов).
- деоксикоформицин (деоксикоформицин): 4-8 мг/м²/день 3 дня каждые 28дней.
- сочетание флударабина (25 мг/м²каждые 3-4 недели) и циклофосфида (250 мг/м²/день 3 дня 1 раз в месяц) в течение 3-6месяцев.

В настоящее время согласно международным рекомендациям при рецидивирующем/рефрактерном заболевании ГМ, требующем системной терапии, возможно использование ингибиторов иммунной контрольной Пембролизумаба, так же Ромидепсин включен в качестве предпочтительной схемы терапии для пациентов с СС с высоким содержанием клеток Сезари[39].

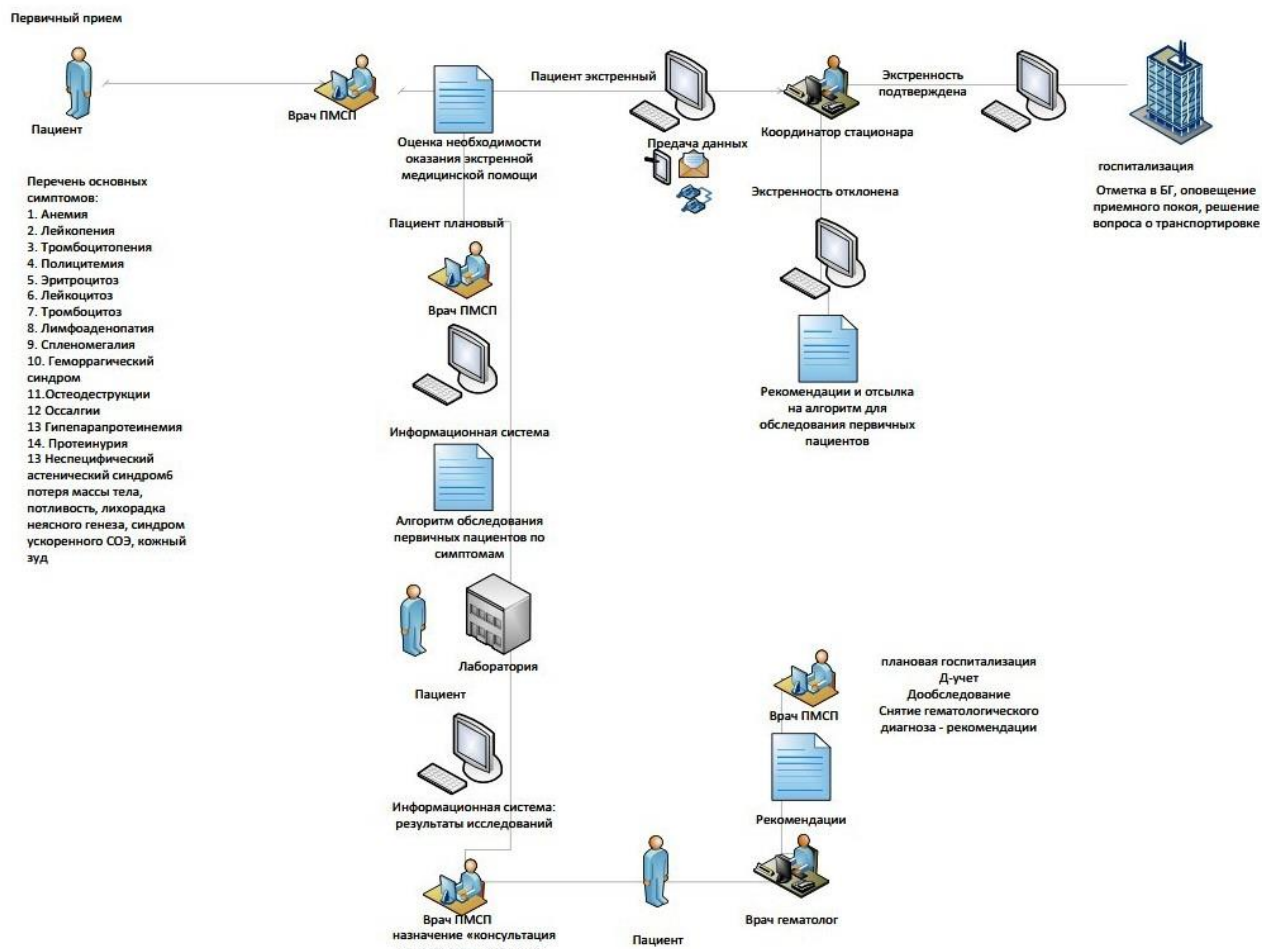
Лечение лимфом во время беременности.

При диагностике лимфомы в 1-й триместр беременности до начала химиотерапии рекомендуется обсудить вопрос о прерывании беременности. Химиотерапия в 1-м триместре беременности имеет 10-20% риск развития тяжелых аномалий развития. Необходимо обсудить с пациентом все аргументы за и против искусственного прерывания беременности[9].

В самом большом многоцентровом ретроспективном исследовании 90 пациентов с лимфомой (40 ЛХ и 50 НХЛ) отметили, что стандартная полихимиотерапия, не связанная с антиметаболитами, назначенная во 2-м и 3-м триместрах, привели к ожидаемым исходам для матери без увеличения тяжелых неблагоприятных внутриутробных или перинатальных событий. 3-летняя БПВ и ОВ 53% и 82% соответственно. Уровень выкидышей был низким - 1,1%[58].

Для лечения НХЛ во время беременности в настоящее время предпочтительнее использование схемы СНОР[9].

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



2) Немедикаментозное лечение

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

3) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Основные схемы химиотерапии:

СНОР [22].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Доксорубицин	50 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 г/м ² /сут	1	в/в, капельно

Винкристин	1,4 мг/м2/сут (не более 2-х мг)	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	в/в или внутрь
Курс возобновляется на 22 день.			

СНОЕР [22].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Доксорубицин	50 мг/м2/сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 г/м2/сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м2/сут (не более 2-х мг)	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Этапозид	100мг/мг2/сут	1-3	в/в, капельно
Преднизолон	100 мг	1-5	в/в или внутрь
Курс возобновляется на 22 день.			

ДА-ЕРОСН [23,24].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этапозид	50 мг/мг2/сут	1-4	Непрерывно 96-часовая инфузия
Доксорубицин	10 мг/м2/сут		
Винкристин	0,4 мг/м2/сут (не более 2-х мг)		
Циклофосфамид	750 г/м2/сут	5	в/в, в течении 1 часа
Преднизолон	60 мг	5	Внутрь, 2 раза в день
G-КСФ	300 мкг	6-15	П/к 1р /сут

Курс возобновляется на 22 сутки* В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ - увеличение доз на 25%;
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ - сохранение доз предыдущего курса;
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ - редукция доз на 25%.

*Если уровень нейтрофилов выше 0,8 тыс/мкл, уровень тромбоцитов выше 100тыс/мкл

ВV-СНР [25].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,8мг/кг/сут	1	в/в инфузия за 30 мин. Капать сразу после разведения
Доксорубицин	50мг/м ² /сут	1	в/в кап или струйно
Циклофосфами	750мг/м ² /сут	1	в/в кап
Преднизолон	100мг/сут	1-5	в/в или внутрь
Курс возобновляется на 22-е сутки			

СНОР/IVE/iMtx [28]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
СНОР на 0Д			
Доксорубицин	50мг/м ² /сут	1	в/в
Циклофосфамид	750мг/м ² /сут	1	в/в
Винкристин	1,4мг/м ² /сут (не более 2мг)	1	в/в
Преднизолон	40мг/м ² /сут	1-5	в/в
IVE на 21Д, 49Д, 77Д			
Ифосфамид	3000мг/м ² /сут	1-3	в/в
Эпирубицин	50мг/мг/сут	1	в/в
Этопозид	200мг/м ² /сут	1-3	в/в

Средние дозы Метотрексата на 42Д, 70Д, 98Д

Метотрексат	1500мг/м2/сут	1	в/в
Сбор ГСК после 2-го и 3-го цикла IVE			

DeVIC[30]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Карбоплатин	200мг/м2	1	в/в кап.
Ифосфамид	1200мг/м2	1-3	в/в кап
Этопозид	67 мг/м2	1-3	в/в кап
Дексаметазон	40 мг	1-3	в/в кап
Курс возобновляется на 22 день			

VIPD[31]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Карбоплатин	200мг/м2	1	в/в кап.
Ифосфамид	1200мг/м2	1-3	в/в кап за 60 мин
Этопозид	100 мг/м2	1-3	в/в кап за 90 мин
Цисплатин	33мг/м2	1-3	в/в кап за 60мин
Дексаметазон	40 мг/сут	1-3	в/в кап
Курс возобновляется на 22 день до 3-х курсов			

SMILE[33]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	2000 мг/м2	1	в/в кап, в течение 6 часов
Ифосфамид	1500 мг/м2	2-4	в/в кап
Ласпаргиназа	6000 ME/м2	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	в/в кап

Этопозид	100 мг/м ²	2-4	в/в кап
Дексаметазон	40 мг	2-4	в/в кап
Каждый очередной курс начинается после восстановления нейтрофилов			

AspMetDex[33]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	3000мг/м ²	1	в/в кап, в течение 6 часов
L-аспаргиназа	6000 МЕ/м ²	2, 4, 6, 8	в/в кап
Дексаметазон	40 мг	2-4	в/в кап
Курс возобновляется на 22 день			

ICE [37,43]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	100 мг/м ²	1-3	в/в, капельно
Ифосфамид	5000 мг/м ²	2	в/в, 24-часовая инфузия + урометиксан в аналогичной дозе
Карбоплатин	400 мг/м ²	2	в/в капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

ДНАР [40]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг	1-4	в/в или внутрь
Цисплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в капельно, 24-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

ДНАХ [41]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг/сут	1-4	в/в или внутрь
Оксалиплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в капельно, 2-х-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

ESHAP[44]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	40 мг/м ² /сут	1-4	в/в, капельно, в течение часа
Метилпреднизолон	500 мг/сут	1-5	в/в, капельно, в течение 15 минут
Цисплатин	25 мг/м ² /сут	1-4	в/в, непрерывная 24- часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ² /сут	5	в/в, капельно, в течение 2 часов
Курс возобновляется на 22 или 29сут			

GDP[46]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Цисплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Гемцитабин	1000 мг/м ² /сут	1,8	в/в, капельно
Дексаметазон	40 мг	1-4	внутри
Курс возобновляется на 22 сут			

GemOx[48]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Гемцитабин	1000 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно

Оксалиплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Курс возобновляется на 22 сут			

Монотерапия Brentuximab-ведотином [49, 65]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,8мг/кг	1	в/в, капельно, в течение 30 минут. Вводить обязательно сразу после разведения
Курс возобновляется на 22 сут.			

Монотерапия Пралатрексатом [52]

Название препарата	Расчетная доза	Примечания
Пралатрексат	30мг/м ²	Внутривенно
1 раз в неделю в течение 6 недель с 7-недельными циклами.		
Витамин В12 (цианокобаламин) в дозе 1000 мкг в/м или в/в следует начинать не более чем за 10 недель до начала терапии пралатрексатом, а затем каждые 8-10 недель.		
Пероральный прием фолиевой кислоты от 1 до 1,25 мг в день следует начинать в течение 10 дней после начала терапии и продолжать в течение 30 дней после приема последней дозы пралатрексата.		
Рассмотрите возможность перорального приема лейковорина 25 мг три раза в день в течение двух дней подряд (всего 6 доз), начиная с 24 часов после приема каждой дозы пралатрексата.		

Монотерапия Белиностагом [53]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Белиностат	1000мг/м ²	1-5	Внутривенно
Курс возобновляется на 22 сут.			

Монотерапия Бендамустином [54]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
--------------------	----------------	--------------	------------

Бендамустин	120мг/м2/сут	1-2	Внутривенно
Курс возобновляется на 22 сут. До 6-ти курсов			

Монотерапия леналидомидом [55]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25мг	1-21	Внутрь

Курс возобновляется на 29 сутки

Для профилактики лизиса опухоли пациентам с увеличенными лимфатическими узлами (> 5 см); назначать стероиды (например, преднизолон 20 мг перорально в течение 5-7 дней с последующим быстрым снижением дозы в течение 5-7 дней).

Монотерапия Пембролизумабом [56]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Пембролизумаб	200мг	1	Внутривенно В течение 30 мин

Курс возобновляется на 22-й день

Монотерапия Ниволумабом [57]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ниволумаб	3 мг/кг или 240мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	1	в/в в течение 60 мин

Курс возобновляется на 15-й день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29-й день (для дозы 480 мг)

Интерферон (IFN-α) [59]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Интерферон	3 млн МЕ	3 раза в неделю	подкожно
	1 млн МЕ	2-3 раза в неделю	Подкожно (при глубокой лейкопении)

Оценка эффективности приводится через 2-3 месяца, после достижения ответа на лечение продолжается (6-12 месяцев в целом).

Флударабин [9]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Флударабин	25 мг/м ²	1-5 дни	в/в
Курс повторяется каждые 4 недели (до 8 циклов)			

Гемцитабин [60]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Гемцитабин	1200 мг/м ²	1, 8, 15 дни	в/в
Курс повторяется каждые 28 дней (до 3-6 курсов).			

Деоксикоформицин (пентостатин) [61]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Деоксикоформицин	4-8 мг/м ² /день	1-3 дни	в/в
Курс повторяется каждые 28 дней.			

Липосомальный доксорубин пегилированный [62]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Путь введения
ПЭГ доксорубин	20-30 мг/м ²	1, 14, 28 дни	в/в
Курс повторяется каждые 2-4-недели.			

Ретиноиды (13-цис-ретиноевая кислота: изотретиноин, этретинат) [63]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ретиноиды	1 мг/кг	ежедневно	внутри
2-3 месяца			

Ромидепсин [64]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ромидепсин	14мг/кг	1 раз в неделю (3 введения)	в/в
1 раз в неделю в течение 3-х недель, 4-х недельных циклов			

Трансфузионная поддержка:

- Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения;
- Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов;
- Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Концентрат тромбоцитов:

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

Эритроцитарная масса/взвесь:

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

- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

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

Свежезамороженная плазма:

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

Таблица-1

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические лекарственные средства	Бендамустин	Внутривенное	A
	Винкристин	Внутривенное	A
	Гемцитабин	Внутривенное	A
	Доксорубицин	Внутривенное	A
	Ифосфамид	Внутривенное	A
	Карбоплатин	Внутривенное	A
	Липосомальный доксорубицин пегилированный	Внутривенное	A

	Метотрексат	Внутривенное , внутрь	А
	Оксалиплатин	Внутривенное	А
	Пентостатин*	Внутривенное	В
	Флударабин	Внутривенное	А
	Циклофосфамид	Внутривенное	А
	Цитарабин	Внутривенное	А
	Цисплатин	Внутривенное	А
	Этопозид	Внутривенное	А
	Эпирубицин	Внутривенное	В
Таргетные препараты	Брентуксимаб-ведотин	Внутривенное	А
	Белиностат	Внутривенное	С
	Вориностат	Внутрь	С
	Интерферон-α	Подкожно	А
	Кризотиниб	Внутрь	В
	Леналидомид	Внутрь	В
	Ниволумаб	Внутривенное	С
	Пембролизумаб	Внутривенное	В
	Ромидепсин	Внутривенное	С
	L-Аспаргиназа	Внутривенное	А
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С
	Метилпреднизолон	Внутривенное	С
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Лекарственные средства, ослабляющие	Аллопуринол	Внутривенное	С

токсическое действие противоопухоле вых препаратов			
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

Таблица-2

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако- терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказатель- ности
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Гентамицин	Внутривенное	-
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А
	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное	С

		Внутрь	
	Эртапенем	Внутривенное	В
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
	Микофунгин	Внутривенное	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное	В
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
	Ганцикловир	Внутривенное	С
	Валганцикловир	Внутрь	
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С
	Губка гемостатическая	Местно	С
	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В

Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	D
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Внутривенное	A
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	A
	Фамотидин	Внутривенное	A
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	B
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	B
	Лизиноприл	Внутрь	B
	Лактулоза	Внутрь	B
	Спиронолактон	Внутрь	B
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	A
Хлоргексидин	Наружное	-	
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

4) Хирургическое вмешательство

- **Резекционная биопсия лимфоузла или образования** – для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания).

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

Основным противопоказанием к хирургическим вмешательствам является не купируемый геморрагический синдром

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

5) Дальнейшее ведение:

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы:

- Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТКТ через 3 месяца от завершения инициальной терапии [5].
- Пациентам, завершившим лечение по поводу ПТКЛ с достижением ПО, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врачегематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно [5].
Обследование включает: ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.
- В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно.
- КТ шеи, ОГК, ОБП, малого таза с контрастированием каждые 6-месяцев в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям.
- ПЭТКТ проводится в случае если последний ПЭТКТ соответствовал 4-5б Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [5].

- При проведении АллоТКМ наблюдение проводится согласно протоколу аллогенной родственной/неродственной трансплантации костного мозга в течении 5-ти лет с мониторингом минимальной остаточной болезни (методом ПЦР, FISH, NGS) и донорского химеризма.

Грибовидный микоз, Синдром Сезари:

- Ранние стадии – ежегодно (физикальный осмотр с картированием кожи, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов);
- Поздние стадии – каждые 6 месяцев (физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических лимфатических узлов, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) [9].

б) Индикаторы эффективности лечения:

- Всем пациентам с ПТКЛ, после 3-4 циклов химиотерапии и после завершения всей программы лечения, необходима оценка ответа на терапию в соответствии с критериями ответа по Lugano (см. приложение 3) [17].
- Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (смотрите приложение 4).
- При ГМ/СС используются критерии ответа на лечение, предложенные ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) (смотрите приложение 5).
-

8. Приложения

Приложение 1

Индекс Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ

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

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные	90	Есть симптомы заболевания, но ближе	1

симптомы или признаки заболевания		к нормальному состоянию	
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы активное лечение и госпитализация	20		
Умиравший	10		

Приложение 2

Классификация лимфом. ВОЗ 2016 год.

В- клеточные опухоли:

- Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов;
- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;
- В-пролимфоцитарный лейкоз;
- Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны;
- Волосатоклеточный лейкоз;
- Лимфома/ лейкоз селезенки, неклассифицируемый:
 - Диффузная мелкоклеточная В- клеточная лимфома красной пульпы селезенки;
 - Волосатоклеточный лейкоз- подобный вариан.
- Лимфоплазмочитарная лимфома
 - Макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgM:
 - Болезнь α - тяжелых цепей;
 - Болезнь γ - тяжелых цепей;

- Болезнь μ - тяжелых цепей.
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgG/A:
 - Плазмоклеточная миелома;
 - Солитарная плазмоцитома кости;
 - Экстрamedуллярная миелома;
 - Болезнь накопления моноклональных иммуноглобулинов.
- Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT- лимфом);
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны;
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, педиатрический вариант;
- Фолликулярная лимфома:
 - In situ фолликулярная неоплазия;
 - Фолликулярная лимфома дуоденального типа.
- Фолликулярная лимфома, педиатрический вариант;
- Крупноклеточная В- клеточная лимфома с IRF4;
- Первичная кожная центрофолликулярная лимфома;
- Лимфома из клеток мантии:
 - In situ неоплазия из клеток мантии;
- Диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома, NOS:
 - GCB-тип(анг. germinal center B-cell-like);
 - ABC-тип (англ. activated B-cell-like).
- В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
- Первичная ДВККЛ центральной нервной системы (ЦНС);
- Первичная кожная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома с поражением нижних конечностей;
- EBV1+ DLBCL, NOS;
- EBV1+, кожно-слизистая язва;
- ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением;
- Лимфоматозидный гранулематоз;
- Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Внутрисосудистая крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- ALK + крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Плазмобластная лимфома;
- Первичная экссудативная лимфома;
- HHV81 DLBCL, NOS*;
- Лимфома Беркитта;
- Беркитоподобная лимфома с абберацией 11q;

- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с мутациями MYC и BCL2 и /или BCL6;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, NOS;
- В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина;

Т/ НК-клеточные опухоли:

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

Лимфома Ходжкина:

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

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (PTLD):

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

Новообразования гистиоцитарных и дендритных клеток:

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

Приложение 3

Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ

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

Ответ	Локализация (Вовлечение органов и систем)	ПЭТ КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ)^d
--------------	--	--	---

Полный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	1,2 или 3* балла по шкале Deauville, с/без остаточной массой	Все критерии из перечисленных: Лимфатические узлы / нодальные массы должны регрессировать к ≤ 1.5 см Без экстралимфатического поражения
	Не измеряемые очаги	Не применяется	Отсутствуют
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение до нормальных размеров
	Новые очаги	Не обнаружено	Не обнаружено
	Костный мозг	Нет данных за накопление фтордезоксиглюкозы в мозге	Нормальная по морфологии; при сомнительном результате - проточная цитометрии и негативная ИГХ
Частичный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	4 или 5 баллов по шкале Deauville с меньшим накоплением FDG по сравнению результатом в дебюте. Нет новых очагов поражения или прогрессирования. В промежуточном рестадировании эти данные свидетельствуют об ответе заболевания на лечение. В конце лечения эти результаты могут свидетельствовать об остаточной болезни.	Все критерии из перечисленных: -уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений на $\geq 50\%$; -когда степень поражения невозможно оценить на КТ из-за малых размеров (ориентировочный размер 5x5 мм); -полное отсутствие поражения, 0x0 мм; -для узлов >5 мм x 5 мм, но меньше, чем в норме, (рекомендовано использование фактического измерения для расчета);
	Неизмеряемые очаги	Не применяется	Отсутствуют / нормальные, регрессирующие, но нет увеличения
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение размеров селезенки на 50% в длину (но не достигших размеров нормы)
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены

	Костный мозг	Остаточное поглощение FDG выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем (диффузное поглощение сочетается с реактивными изменениями после проведенной химиотерапии). Если имеются стойкие очаговые изменения в костном мозге на фоне ответа, рассмотреть дальнейшую оценку ответа с биопсией, или интервал сканирования.	Не применяется
--	--------------	---	----------------

^{a3} балла по шкале Deauville у многих пациентов указывает на хороший прогноз при стандартной терапии, особенно при промежуточном рестадировании. Однако, в испытаниях с участием ПЭТ, где исследовались деэскалация доз химиопрепаратов, ответ 3 балла по шкале Deauville расценивался как неадекватный ответ (чтобы избежать недостаточного лечения).

Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ

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

Ответ	Локализация (Вовлечение органов и систем)	ПЭТ КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ) ^d
Нет ответа или стабилизация заболевания	Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения	Результат 4 или 5 ^b баллов без каких-либо существенных изменений в поглощении FDG от исходного уровня в промежуточном исследовании или в конце лечения. Нет новых очагов или нет признаков прогрессирования	Уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений менее чем 50%; нет критериев соответствующих прогрессии заболевания

	Неизмеряемые очаги	Не применяется	Нет никакого увеличения
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Нет никакого увеличения
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Нет изменений по сравнению со значениями в дебюте.	Не применяется
Прогрессирование заболевания	Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения	Результат 4 или 5 ^b баллов по шкале Deauville с увеличением интенсивности поглощения от первоначальных значений и / или Новые FDG-накапливаемые фокусы в промежуточном исследовании или в конце лечения.	Требуется по крайней мере одно из перечисленных: PPD прогрессия: Отдельный узел / поражения должно быть ненормальным с: LDi > 1.5 см и Увеличение на > 50% по сравнению с PPD минимального Увеличение LDi или SDi от минимального 0,5 см для поражений ≤ 2 см 1.0 см для поражений > 2 см Спленомегалия: Селезеночная длина должна увеличиться на > 50% от первоначальных значений. Если это не первичная спленомегалия, то длина должна увеличиться, по крайней мере, 2 см от первоначальных значений. Новая или рецидивирующая спленомегалия
	Неизмеряемые очаги	Не обнаружены	Новые очаги или явное прогрессирование первично существующих неизмеряемых очагов

	Новые очаги	Новые FDG - накапливаемые фокусы в соответствии с лимфомой, а не другой этиологии (например, инфекция, воспаление). Если есть неопределенность в отношении этиологии новых очагов, то необходима биопсия или пересмотреть интервал сканирования.	Дальнейший рост первичных очагов Новый узел > 1,5 см в любой оси Новое экстранодальное поражение размером > 1,0 см в любой оси; если < 1,0 см в любой оси, то его этиология должно быть точно отнесена к лимфоме. Оцениваемое заболевание любого размера однозначно относящаяся к лимфоме.
	Костный мозг	Новые или рецидивирующие, FDG - накапливаемые фокусы	Новые или рецидивирующие очаги

SPD - сумма произведения перпендикулярных диаметров для множественных повреждений

LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения

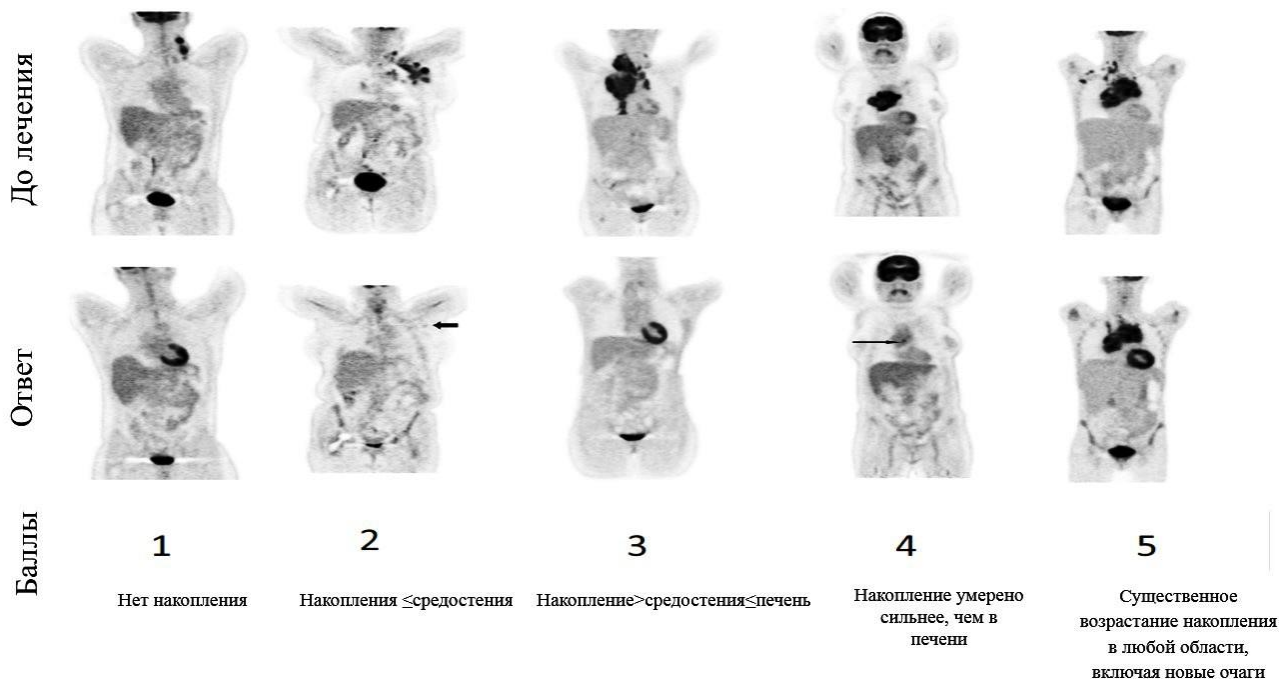
SDi - короткая ось перпендикулярна к LDi

PPD - крест произведение LDi и перпендикулярного диаметра

Приложение 4

Оценка эффективности проведенной терапии по шкале Deauville

Критерии Deauville



Приложение 5

Критерии ответа СС/ГМ предложенные ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам(USCLC):

<p>Кожные покровы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Полный ответ: 100% исчезновение очагов кожного поражения. • Частичный ответ: 50%-99% разрешения очагов кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями. • Стабилизация заболевания: От <25% увеличения до <50% разрешения очагов кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями. • Прогрессирование заболевания: $\geq 25\%$ увеличения очагов кожного поражения от исходного уровня; или появление новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4 стадиями; или отсутствие ответа –увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой ПО или ЧО. • Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.
<p>Лимфатические узлы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Полный ответ все лимфатические узлы $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также – л/у N3 и $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре и >1 см в наименьшем диаметре должны быть ≤ 1 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны. • Частичный ответ: суммарное снижение $\geq 50\%$ СПР (сумма произведений максимального продольного размера \times максимального поперечного размера каждого пораженного л/у) и отсутствие новых л/у $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси • Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной, частичной ремиссии и прогрессирования заболевания. • Прогрессирование заболевания: повышение $\geq 50\%$ СПР от исходных размеров, или новый л/у $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на $>50\%$ от максимального эффекта у пациентов в ЧО. • Рецидив: появление новых гистологически доказанных N3 л/у $>1,5$ см в наибольшем диаметре.
<p>Висцеральные органы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Полный ответ: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы). • Частичный ответ: $\leq 50\%$ регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органах при

	<p>возможности измерить объем поражения, отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания • Прогрессирование заболевания: >50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии • Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией
Периферическая кровь	<ul style="list-style-type: none"> • Полный ответ: В0 • Частичный ответ: у больных со стадией заболевания В2 – снижение количественных параметров поражения крови >50% от исходного уровня • Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания • Прогрессирование заболевания: В0 → В2; или повышение >50% от исходного уровня (5000 опухолевых клеток/μL) • Рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с ПР \geq В1

Схема определения общего ответа на лечение			
	Определение	Кожа	Л/у Кровь Внутренние органы
ПО	Полное исчезновение всех клинических симптомов болезни	ПО	Все категории в ПО/интактны
ЧО	Регресс измеряемых показателей	ПО ЧО	Все категории не в ПР/интактны и нет ПБ Для всех категорий нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, по крайней мере одна из них должна быть в ПР или ЧР
СТ	Не достигнута ПР, ЧР или ПБ	ЧО СО	Ни в одной категории нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, в них не достигнута ПР или ЧРПР, ЧР, СБ в любой категории, ни в одной нет ПБ
ПР	Прогрессирование заболевания	ПР	ПР во всех категориях

Рецидив	Повторное появление болезни в ПР	Рецидив	Рецидив во всех категориях
----------------	----------------------------------	---------	----------------------------

Учитывая критерии ответа для кожи, лимфатических узлов, висцеральных органов и крови, определяется общий критерий ответа на лечение (представлена в таблице).

Приложение 6

Клинические и технические требования к лучевой терапии

Клинические требования.

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

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

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ. При всех поддиафрагмальных поражениях в случае планирования облучения селезёнки рекомендуется радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии, как альтернативы ее облучению.

Технические требования.

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

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

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

Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления – подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей.

При облучении всех пораженных зон, кроме паховых и бедренных лимфатических узлов, используются встречные передне-задние фигурные поля (они формируются с помощью защитных блоков или многолепестковых коллиматоров диафрагмы ускорителя).

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

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

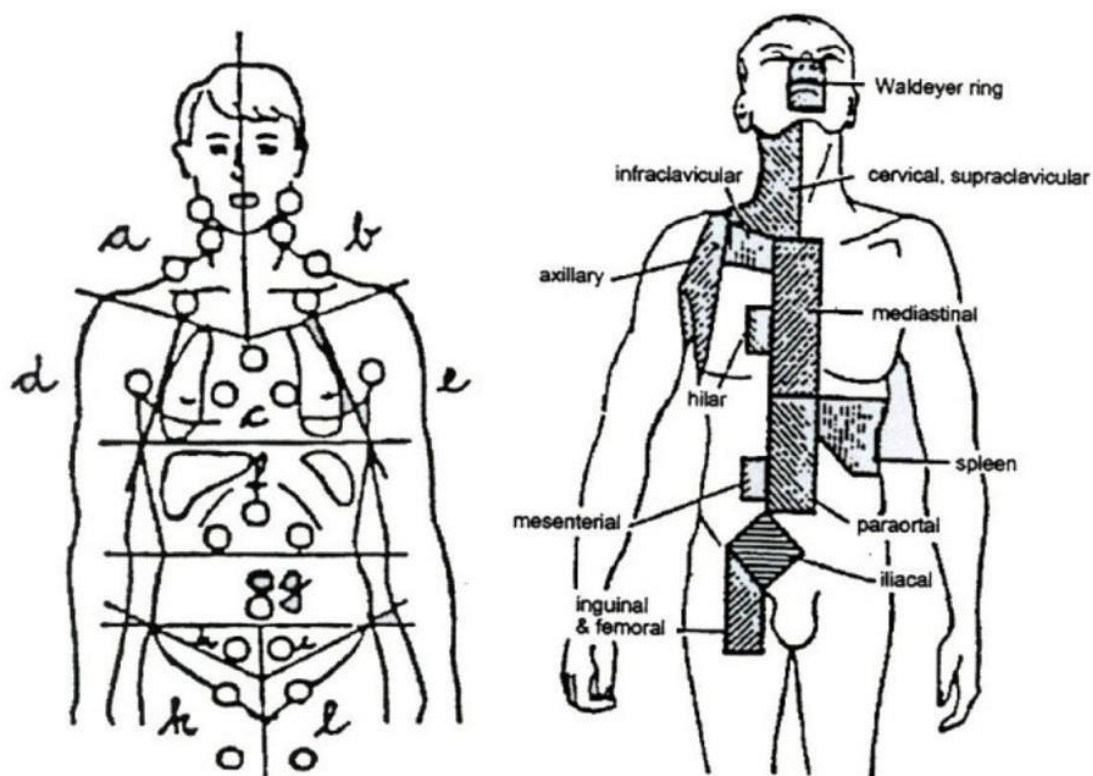
Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

Объёмы облучения

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

корень брыжейки) и одной областью – лимфатические узлы “нижнего этажа” брюшной полости - парааортальные и мезентериальные (рисунок 1)

Рисунок 1. Области и зоны поражения при лимфомах



Приложение 7

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений

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

Факторы риска	Рекомендуемые действия
Индивидуальные факторы риска	

<ul style="list-style-type: none"> • Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²); • Предшествующие тромботические события; • Центральная венозная катетер или искусственный водитель ритма; • Ассоциированные заболевания и состояния: заболевания ССС, хроническая болезнь почек, диабет, острые инфекции, иммобилизация; • Хирургические вмешательства: общая хирургия, травма, любая анестезия; • Использование эритропоэтина; • Тромбофилии. 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет факторов риска или один фактор риска (индивидуальный или связанный с лимфопролиферативным заболеванием): ацетилсалициловая кислота 80-325 мг 1 раз в сутки; • 2 и более индивидуальных или связанных с лимфопролиферативным заболеванием факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> - Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ - Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3)
<p>Факторы риска связанные с лимфопролиферативным заболеванием:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Само наличие лимфомы, миеломы в особенности при большой инициальной опухолевой массе; • Повышенная вязкость крови. 	
<p>Факторы, связанные с лечением:</p> <p>Сочетание талидомида или леналидомида с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокими дозами дексаметазона (более 480 мг в месяц); • Доксорубицином; • Полихимиотерапией. 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ • Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3).

Приложение 8

Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией тромбоземболических осложнений Khorana A.A. и соавт.

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

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

Цель	Препарат	Схема ¹
<i>Профилактика</i>		
Госпитализированные онкологические больные хирургического или терапевтического профиля ³	Нефракционированный гепарин	5000 ЕД каждые 8 ч ²
	Далтепарин	5000 МЕ/сут
	Эноксапарин	40 мг/сут
	Фондапаринукс ⁴	2,5 мг/сут
<i>Лечение ТВ и ТЭЛА</i>		
Начальное ⁵	Далтепарин ⁴	100 МЕ/кг каждые 12 ч
		200 МЕ/кг/сут ⁷
	Эноксапарин ⁶	1 мг/кг каждые 12 ч
		1,5 мг/кг/сут ⁶
	Гепарин натрия	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ**)
		Фондапаринукс ⁶
		< 50 кг — 5 мг/сут
		50–100 кг — 7,5 мг/сут
		> 100 кг — 10 мг/сут
Долгосрочное ³	Гинзапарин	175 МЕ/кг/сут
	Далтепарин	200 МЕ/кг/сут в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг/сут
	Варфарин	5–10 мг/сут внутрь, дозу корректируют так, чтобы МНО составляло 2–3

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

Относительные противопоказания к назначению антикоагулянтов включают следующее:

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

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

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

¹Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.

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

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

⁴FDA США не одобрило применение для этой цели.

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

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

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

Приложение 9

Синдром лизиса опухоли

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Профилактика синдрома лизиса опухоли

1. Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 600 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.
2. Инфузионная терапия:
 - Объем = 3000-5000 мл/м²/сутки.
 - 5% раствор глюкозы ↔ 0,9% раствор NaCl = 1 : 1.
 - Удельная плотность мочи < 1010.
 - Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием.
 - Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
 - Интенсивность контроля за диурезом должна соответствовать ситуации и возрасту пациента.
 - при недостаточном мочевыведении - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопроотеинемии даже умеренной - альбумин, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин.

- Инициальная инфузия - без калия. Умеренная гипокалиемия - желательна.
- Защелачивание мочи: - NaHCO_3 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией).
- Регулирование необходимого объема NaHCO_3 соответственно рН мочи
- значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.

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

Приложение 10

Коррекция водно-электролитных нарушений

Гиперурекимия	<ul style="list-style-type: none"> • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.
Гипекалиемия	<p><u>при $\text{K}^+ > 6$ ммоль/л:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа; • как неотложное мероприятие: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, в качестве 30-минутной инфузии (это приводит только к перераспределению K^+ внутри клетки, а через 2 - 4 часа распределение K^+ возвращается к исходному. Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу). • при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + NaHCO_3 - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно. <p><u>при $\text{K} > 7$ ммоль/л:</u> срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.</p>
Гиперфосфатемия	<p>($\text{P}^{++} > 1,5$ $\mu\text{mol/l}$ или 3 мг/100 мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • рН мочи не должен быть более 7,0 • назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи). • при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция

	<p>10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии).</p> <ul style="list-style-type: none"> • если фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) или фосфат кальция > 6,0 ммоль/л – срочно гемодиализ
Гипокальциемия	<p>Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии); • контроль концентрации Mg^{++} При гипомagneзиемии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).
Олиго-/анурия	<p>Отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час «Обычное» определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо. Диурез должен оцениваться только вместе с объемом реально вводимой жидкости. Возможные причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> • УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей; Инфильтрация почек. • лаборатория: K^+, Ca^{++}, мочевая кислота, фосфат. • моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция. • терапия: гемодиализ, самое позднее при подъеме $K^+ > 6$ mmol/L.
Показания к гемодиализу	<ul style="list-style-type: none"> • $K^+ > 7$ mmol/L или подъем > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики; • фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт СахР > 6,0 ммоль/л • отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час • двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

Приложение 11

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

Локализация	Клинические признаки вовлечения	ПЭТ позитивность	Исследование	Лабораторно-инструментальные признаки вовлечения
Лимфоузлы	Пальпируются	+	ПЭТ/КТ	Повышение накопления ФДГ

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

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C84.0	Грибовидный микоз	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C84.1	Синдром Сезари	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
C84.4	Периферическая Т-клеточная лимфома	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
C84.5	Другие и неуточненные Т-клеточные лимфомы	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
C84.6	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК+	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
C84.7	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК-	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
C86.0	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C86.1	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	41.50	Полная спленэктомия
C86.2	Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией	86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
C86.5	Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	41.98	Другие манипуляции на костном мозге
		99.791	Заготовка гемопоэтических стволовых клеток крови для аутотрансплантации
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

МКБ-11	
Зрелые Т- или НК-клеточные новообразования	
2A90	Зрелая Т-клеточная лимфома, определенные типы, узловая или системная
2A90.0	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
2A90.1	Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз
2A90.2	Хронические лимфопролиферативные заболевания НК-клеток

2A90.3	Агрессивный НК-клеточный лейкоз
2A90.4	Системная вирус-позитивная Т-клеточная лимфома Эпштейна-Барр у детей
2A90.5	Т-клеточная лимфома или лейкоemia взрослых, ассоциированная с Т-клеточным лимфотропным вирусом типа 1 человека
2A90.6	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа
2A90.7	Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома
2A90.8	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
2A90.9	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
2A90.A	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная
2A90.B	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная
2A90.C	Периферическая Т-клеточная лимфома, не уточненная иначе
Зрелые Т-или НК-клеточные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания, первичные кожные специфические типы	
2B00	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
2B01	Микоз грибовидный
2B02	Синдром Сезари
2B03	Первичные кожные CD-30-положительные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания
2B03.0	Первичная кожная CD30-положительная анапластическая крупноклеточная лимфома
2B03.1	Лимфоматоидный папулез
2B0Y	Другие уточненные первичные кожные зрелые Т- или НК- клеточные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания
2B0Z	Первичная кожная Т-клеточная лимфома неустановленного или неуточненного типа
2B2Y	Другие уточненные новообразования зрелых Т-клеток или НК-клеток
2B32.3	Иммунодефицитные лимфопролиферативные заболевания неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Основная часть

- Введение

Т-клеточная лимфома относится к классу неходжкинских лимфом. Это гетерогенная группа, включающая различные злокачественные заболевания лимфоидных тканей организма. Они имеют различные особенности течения, структуры, симптомы. Т-клеточную патологию классифицируют, как редкую

форму онкологического заболевания, имеющую большое клиническое разнообразие. Для болезни характерен агрессивный темп развития.

Особенности клинических проявлений от первичного месторасположения опухолевого очага, распространенности болезни. В большинстве случаев поражаются периферические, забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы.

Периферическая Т-клеточная (Т-лимфоцитарная) 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».

- **Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы** представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся из зрелых Т-клеток (посттимических) и составляющих около 10% неходжкинских лимфом [1]. Наиболее распространенным подтипом является ПТКЛ неуточненная (26%), далее следуют ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (19%), анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК-положительная (7%), АККЛ, АЛК-отрицательная (6%), и Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (<5%)[2].
- **Кожные Т-клеточные лимфомы** представляют собой группу неходжкинских лимфом, которые в основном присутствуют в коже и иногда прогрессируют, поражая лимфатические узлы, кровь и внутренние органы [3].
- **Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая** - представляет собой гетерогенную группу лимфом из зрелых Т-лимфоцитов, которые не соответствуют ни одной из клинико-морфологических категорий предусмотренных классификацией ВОЗ. Обычно развивается в пожилом возрасте, медиана возраста 60 лет. Чаще заболевают мужчины. Заболевание чаще манифестирует с увеличения лимфатических узлов любой локализации, вторично вовлекаются костный мозг (20-30%), селезенка, экстранодальные ткани (кожа, желудочно-кишечный тракт, реже легкие, центральная нервная система), часто заболевание протекает с наличием В-симптомов [4,5] ПТКЛн ассоциируется с плохой общей выживаемостью и безпрогрессивной выживаемостью по сравнению с В-клеточными лимфомами [6].
- **Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома** - образована клетками с

фенотипом периферических Т-лимфоцитов. Развивается из фолликулярных Т-хелперов, которые в норме находятся в герминативных центрах. Обычно эта лимфома возникает в пожилом возрасте (60-70 лет). Несколько чаще у мужчин. Вирус Эпштейна-Барр считается вероятным этиологическим фактором и обнаруживается в В-клетках в 80-95% случаев [4]. Чаще проявляется генерализованной лимфаденопатией, а также поражением печени, селезенки и костного мозга. Среди лабораторных показателей обнаруживают поликлональную гипергаммаглобулинемию, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, холодовые агглютинины, криоглобулины, антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела, а также ревматоидный фактор [4]. Прогноз аналогичен ПТКЛн. В исследовании одного учреждения, в котором рассматривались данные 199 пациентов с ПТКЛ, 5-летняя ОВ и БПВ составили 36% и 13%, соответственно, для подгруппы пациентов с АИБЛ [7].

- **Анапластическая крупноклеточная лимфома** - представляет собой две различные нозологические формы - АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-, ключевое различие между которыми заключается в наличии или отсутствии экспрессии ALK протеина. Химерный белок ALK-NPM является продуктом транслокации между хромосомами 2 и 5. Локус p23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы, трансмембранный рецептор, близкий лейкоцитарным тирозиновым киназам, чья физиологическая экспрессия в постнатальном периоде ограничивается клетками центральной нервной системы. Локус q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина, кодирующий кислый фосфопротеин, локализующийся в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Так как белок ALK в норме выявляется только в нервной ткани, то обнаружение его при лимфоме свидетельствует об aberrантной экспрессии гена, обусловленной транслокацией t(2;5). Большинство пациентов с АККЛ имеют III или IV стадию заболевания (у 65% ALK-положительных и 58% для ALK отрицательных), часто ассоциированную с системными симптомами и экстранодальным поражением [8]. Общая 5-я выживаемость с АККЛ, ALK+ составляет 70-80%, при ALK негативной АККЛ прогноз хуже 5-ти летняя ОВ составляет 49%. Однако у пациентов с перестройкой DUSP-22 прогноз благоприятный, 5-ти летняя ОВ составляет 90%, а у пациентов с перестройкой TP63 прогноз плохой и ОВ составляет 17% [4].

- **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа** - лимфома преимущественно экстранодальной локализации, ассоциированная с ВЭБ. Большинство этих лимфом имеет фенотип НК-клеток, остальные - фенотип цитотоксических Т-лимфоцитов. Чаще встречается у лиц азиатского происхождения. Наиболее высокая заболеваемость отмечена среди лиц среднего возраста (44-54года), опухоль может развиваться у детей и молодых взрослых. Мужчины болеют чаще. Наиболее значимый этиологический фактор ВЭБ, выявляемый практически во всех случаях. Чаще проявляется в виде опухоли с инвазивным ростом в полости и придаточных пазухах носа, нёбе и носоглотке.

Учитывая деструктивный характер опухоли и склонность к изъязвлению, ее называли ранее «летальной срединной гранулемой». Возможна диссеминация с поражением кожи, ЖКТ и шейных лимфатических узлов. Рецидив часто сопровождается диссеминацией. Редко встречается НК/Т-клеточная лимфома с локализацией вне срединных структур лицевого черепа (экстраназальная) чаще поражающая кожу, мягкие ткани, ЖКТ или яички [4].

- **Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией** - первичная Т-клеточная лимфома кишечника, которая встречается у пациентов с целиакией. Эта лимфома намного чаще встречается в странах Запада (из-за высокой распространенности целиакии) и редко в Азии. Болеют преимущественно лица пожилого возраста (60-70 лет); отмечается небольшое преобладание мужчин. У одних пациентов целиакия предшествует Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с энтеропатией, у других целиакию, в том числе без выраженных клинических проявлений, диагностируют одновременно с лимфомой. Заболевание обычно проявляется болью в животе, диареей, мальабсорбцией или рецидивом мальабсорбции у пациентов, ранее положительно ответивших на безглютеновую диету. Чаще развивается в тонкой (тощей и подвздошной), реже в толстой кишке и желудке. В 30% случаев лимфома распространяется в лимфатические узлы брюшной полости, реже в костный мозг и другие органы [4].

- **Мономорфная эпителиотропная Т-клеточная лимфома кишечника** - первичная Т-клеточная лимфома, которая не связана с целиакией. Чаще встречается в Азии. Заболеваемость преобладает среди мужчин. Чаще поражается тонкая кишка, реже толстая кишка и желудок. В кишке лимфома распространяется диффузно. Возможна отдаленная диссеминация. Часто поражаются брыжеечные лимфоузлы. Медиана продолжительности жизни менее 1 года [4].

- **Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома** - редкая агрессивная лимфома. На ее долю приходится 1-2%, всех Т-клеточных лимфом. В большинстве случаев развивается из гамма-дельта цитотоксических Т-лимфоцитов. Чаще болеют молодые мужчины, медиана возраста начала заболевания 35 лет. Характерна гепатоспленомегалия без лимфаденопатии. Практически всегда сопровождается поражением костного мозга [4].

- **Грибовидный микоз** - первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с cerebriformными ядрами [9]. Грибовидный микоз является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжкинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом. Более 75% случаев грибовидного микоза наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55-60 лет. Грибовидный микоз может также поражать детей и подростков (1% случаев) [9].

- **Синдром Сезари** - это Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся

эритродермией, генерализованной лимфоаденопатией и наличием в крови циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (клеток Сезари)[9]. Синдром Сезари составляет менее чем 5% от всех первичных кожных лимфом. Болеют преимущественно люди пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст начала заболевания составляет 60-65 лет[9].

2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- химиотерапия и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Крановского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие Т-клеточной лимфомы любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага неходжкинской лимфомы.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива Т-клеточной лимфомы;
- Как основной метод лечения она показана при системных злокачественных образованиях, в том числе и при Т-клеточной лимфомы, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу

препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство [8]:

Персонал, работающий в отделениях онкологических, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе с источниками радиоактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование)*
13. Гистологическое исследование гребня подвздошной кости**
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. УЗИ ОБП+почек

18.ПЭТ/КТ всего тела***

19. КТ с контрастированием****

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
- 10.ProBNP
- 11.Прокальцитонин
- 12.Антитромбин III, Д-димер
- 13.Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
- 14.Миелограмма
- 15.ИФТ периферической крови
- 16.Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
- 17.Стандартное –цитогенетическое исследование
- 18.Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
- 19.Рентгенография придаточных пазух носа;
- 20.Ортопантограмма;
- 21.Компьютерная томография грудного сегмента
- 22.КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
- 23.ФГДС;
- 24.Бронхоскопия;
- 25.Колоноскопия;
- 26.УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- 27.Спирография.
- 28.МРТ-головного мозга
- 29.УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
- 30.Холтеровское – мониторингирование ЭКГ

* В случае если не было проведено ранее.

** В дебюте заболевания (в случае если ранее не было проведено) и при рестадировании (в случае изначального поражения костного мозга).

*** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение.

**** В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ.

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

А) Квалифицированный персонал [8] (смотрите 4-раздел - требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство).

Рекомендуемые штатный нормативы кабинета/отдела химиотерапевти (онколога)

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1.	Врач-онколог (химиотерапевт, лучевой терапевт)	1 на 200 тыс. взрослого населения
2.	Медицинская сестра	1 на 1 врача-химиотерапевта
3.	Медицинская сестра процедурной	1
4.	Санитар	1 на кабинет химиотерапии и онкологии; 1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии и/или онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара)
5.	Медицинская сестра палатная (постовая)	1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии (онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара)
6.	Младшая медицинская сестра по уходу за больными	1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии (онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара)

Б) Требования к соблюдению мер безопасности [8]: Соблюдение всех санитарных норм и правил химио- и радиационной безопасности согласно нормативно – правовым актам Республики Узбекистан.

В) Требования к оснащению:

Стандарт оснащения кабинета/отдела химиотерапевта (онколога)

№ п/п	Наименование оборудования	Количество, шт.
1.	Весы медицинские напольные (например, <u>Весы медицинские электронные ВМЭН-150-50/100-Д-А</u>)	1
2.	Микроскоп бинокулярный (например, <u>Микроскопы и запчасти</u>)	1
3.	Рабочее место врача-гематолога с персональным компьютером (например, <u>Стол письменный для врача</u>)	1

4.	Ростомер (например, <u>Ростомер РМ-1</u>)	1
5.	Рабочее место медицинской сестры с персональным компьютером	по числу врачей
6.	<u>Дезар</u>	1
7.	<u>Кушетка</u>	1
8.	Контейнер для транспортировки биоматериалов	1
9.	Шкаф для лекарственных средств и препаратов (например, <u>Шкаф медицинский металлический ШМ-02-МСК</u>)	1
10.	Мешок Амбу (например, <u>Дыхательный аппарат Westmed 562048 (мешок типа Амбу)</u>)	1
11.	Манипуляционный столик (например, <u>Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками</u>)	1
12.	Малый операционный стол	1
13.	Холодильник бытовой с морозильной камерой	1
14.	<u>Кушетка</u> *	1
15.	Перистальтический объемнометрический инфузионный насос*	1
16.	Шприцевой инфузионный насос*	1
17.	Вытяжной шкаф для разведения химиопрепаратов*	1
18.	Контейнер для транспортировки биоматериалов*	1
19.	Стойки для капельниц на колесах*	2
20.	Кресла донорские*	2
21.	Шкаф для лекарственных средств и препаратов* (например, <u>Шкаф медицинский металлический ШМ-02-МСК</u>)	1
22.	Мешок Амбу* (например, <u>Дыхательный аппарат Westmed 562048 (мешок типа Амбу)</u>)	1
23.	Холодильник бытовой с морозильной камерой*	1
24.	Холодильник фармацевтический на 2-14 градусов* (например, <u>Холодильник фармацевтический ХФ-250-2 ПОЗИС</u>)	1
25.	<u>Центрифуга лабораторная (1,5-3 тыс. об/мин)*</u>	1
26.	Манипуляционный столик* (например, <u>Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками</u>)	1
27.	<u>Дезар*</u>	1

* оснащение кабинета химиотерапевта (онколога) при оказании медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и/или "онкология" в условиях стационара (дневного стационара).

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;

- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

7) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение курса химио и/или лучевой терапии решается химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Терапевтические дозы подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о проведении химио- и/или лучевой терапии принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой больному проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

Всем пациентам с Т-клеточным лимфомам, после 2 и 4 циклов ХТ, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3,4].

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

В группе пациентов которым ПЭТ/КТ не проведено оценка проводится согласно общепринятым критериям оценки эффективности для ЛПЗ:

Таблица 3.

<p>Полная ремиссия (ПР):</p>	<p>1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.</p> <p>2. Размеры лимфатических узлов:</p> <p>а) $\leq 1,5$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см;</p> <p>б) $\leq 1,0$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 –1,1см;</p> <p>3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются;</p> <p>4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.</p> <p>ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.</p>
<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРН):</p>	<p>1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.</p>

	2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.
Частичная ремиссия (ЧР):	<p>1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.</p> <p>2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.</p> <p>3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.</p>
Стабилизация (Ст)	Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.
Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)	<p>1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.</p> <p>2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.</p>

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C84.0	Грибовидный микоз	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C84.1	Синдром Сезари	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
C84.4	Периферическая Т-клеточная лимфома	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
C84.5	Другие и неуточненные Т-клеточные лимфомы	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
C84.6	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК+	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
C84.7	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК-	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
C86.0	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C86.1	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	41.50	Полная спленэктомия
C86.2	Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией	86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
C86.5	Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	41.98	Другие манипуляции на костном мозге
		99.791	Заготовка гемопоэтических стволовых клеток крови для аутотрансплантации
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

МКБ-11	
Зрелые Т- или НК-клеточные новообразования	
2A90	Зрелая Т-клеточная лимфома, определенные типы, узловая или системная
2A90.0	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
2A90.1	Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз
2A90.2	Хронические лимфопролиферативные заболевания НК-клеток

2A90.3	Агрессивный НК-клеточный лейкоз
2A90.4	Системная вирус-позитивная Т-клеточная лимфома Эпштейна-Барр у детей
2A90.5	Т-клеточная лимфома или лейкоemia взрослых, ассоциированная с Т-клеточным лимфотропным вирусом типа 1 человека
2A90.6	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа
2A90.7	Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфом
2A90.8	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
2A90.9	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
2A90.A	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная
2A90.B	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная
2A90.C	Периферическая Т-клеточная лимфома, не уточненная иначе
Зрелые Т-или НК-клеточные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания, первичные кожные специфические типы	
2B00	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
2B01	Микоз грибовидный
2B02	Синдром Сезари
2B03	Первичные кожные CD-30-положительные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания
2B03.0	Первичная кожная CD30-положительная анапластическая крупноклеточная лимфома
2B03.1	Лимфоматоидный папулез
2B0Y	Другие уточненные первичные кожные зрелые Т- или НК- клеточные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания
2B0Z	Первичная кожная Т-клеточная лимфома неустановленного или неуточненного типа
2B2Y	Другие уточненные новообразования зрелых Т-клеток или НК-клеток
2B32.3	Иммунодефицитные лимфопролиферативные заболевания неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Основная часть

- Введение

Т-клеточная лимфома относится к классу неходжкинских лимфом. Это гетерогенная группа, включающая различные злокачественные заболевания лимфоидных тканей организма. Они имеют различные особенности течения,

структуры, симптомы. Т-клеточную патологию классифицируют, как редкую форму онкологического заболевания, имеющую большое клиническое разнообразие. Для болезни характерен агрессивный темп развития.

Особенности клинических проявлений от первичного месторасположения опухолевого очага, распространенности болезни. В большинстве случаев поражаются периферические, забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы.

Периферическая Т-клеточная (Т-лимфоцитарная) 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».

- Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактикология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный»^[1] и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития^{[2][3]}.

Собственно профилактика подразделяется на^[4]:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика^[4].

Профилактика — основное направление медицины^{[2][5]} и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического^[6], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения

характера^[7]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями^{[8][9]}.

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной^{[10][11]}.

Медицинская реабилитация (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление^[1]) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности^{[2][3][4]}.

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме^[5].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

2.1. Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает

продолжительность нашей жизни^[17]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья^[17]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения)^[16].

2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) реабилитацию^[15].

2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

1. Реабилитация

- Всем пациентам с Т-клеточной лимфомы на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [119, 120].

- Специальных методов реабилитации при Т-клеточной лимфомы не существует. Реабилитация пациентов с Т-клеточной лимфомы должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая

реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

2. Профилактика

Методов профилактики Т-клеточной лимфомы в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу Т-клеточной лимфомы с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога с соблюдением следующей частоты обследований пациента - в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года - каждые 6 месяцев, в дальнейшем - ежегодно, после 5 лет - каждые 2 года [11, 17, 18].

- Диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки (КТ или рентгенография), УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов. Для пациентов, получавших антрациклины и блеомицин в сочетании с облучением средостения - исследование функции сердца (ЭКГ и ЭхоКГ) и легких (спирография).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу Т-клеточной лимфомы с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику [121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5). Комментарий:

График диспансерного наблюдения детей после завершения терапии по поводу Т-клеточной лимфомы

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
Клинический осмотр	4 - 8х	4 - 8х	4х	2х	2х	Индивидуально
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	Индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2 - 1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х	

2.3. Методы и процедуры профилактики:

1) Цель профилактики:

предупреждение возникновения Т-клеточной лимфомы, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Специфической профилактики Т-клеточной лимфомы не разработано. Уменьшить риск развития этой патологии поможет соблюдение следующих рекомендаций:

- Отказ от контактов с канцерогенными веществами.
- Своевременное лечение инфекционных заболеваний.
- Вакцинация, меры по укреплению иммунитета.
- Отказ от вредных привычек, ведение здорового образа жизни.
- Прохождение профилактических осмотров.
- Посещение онколога при появлении сомнительных симптомов, особенно для пациентов из группы риска.
- скрининговые обследования при обнаружении факторов риска.

Они предназначены для всех, проводится индивидуально, везде и всегда (особенно при ремиссии заболевания после получения радикального лечения и при наличии факторов риска).

3) Скрининг - если существуют методы скрининга в данной нозологии,

- Больным завершившим лечение по поводу Т-клеточной лимфомы с достижением ПР, рекомендуется скрининг поздних эффектов терапии, скрининг органных осложнений проведенного лечения и скрининг по кардиотоксическим эффектам [121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств 5).

Скрининг поздних эффектов противопалимпфмной терапии

1 год от окончания терапии(каждые 3 мес.)	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) - ежемесячное самообследование молочных желез - общий анализ крови + СОЭ - Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III - IV стадий - ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены /тестостерон, гормоны щит. железы
2 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес. - ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение средостения	Доза антрациклинов	ЭхоКГ
< 1 года	+	любая	раз в год
		< 200 мг/м ²	каждые 2 года
		> 200 мг/м ²	раз в год
1 - 4 лет	+	любая	раз в год
		< 100 мг/м ²	каждые 5 лет
		100 - 300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год
> 5 лет	+	< 300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год
	-	< 200 мг/м ²	каждые 5 лет
		200 - 300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год

Больные, которые получают химиотерапию, между ее циклами нуждаются в приеме поддерживающего общеукрепляющего лечения, сбалансированном питании и положительных эмоциях, возможно, в проведении сеансов психотерапии.

Пациенты, получавшие лечение лимфомы, независимо от его результата нуждаются в диспансерном наблюдении у онкогематолога. Лица, достигшие ремиссии болезни, посещают врача сначала каждые три месяца, затем дважды в год – проходят осмотр и дополнительные методы обследования, позволяющие оценить качество ремиссии. Отсутствие рецидивов болезни в течение 5 лет – показатель того, что человек выздоровел и может быть снят с наблюдения.

4) Вторичная профилактика - вторичные профилактические мероприятия при данной нозологии включают профилактические осмотры, скрининг, обследование с целью раннего выявления заболевания.

5) Третичная профилактика или реабилитация Т-клеточной лимфомы: Меры реабилитации пациентов после лечения зависят от длительности курса и выбранных способов терапии рака. В обязательном порядке необходимо:

- Посещать онколога для регулярных обследований.
- Принимать рекомендованные препараты для снижения риска рецидива и повышения иммунитета.
- Полноценно питаться.
- Исключить вредные привычки и воздействие неблагоприятных внешних факторов.
- Выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

2.4. Методы и процедуры реабилитации:

цель реабилитации Т-клеточной лимфомы:

- полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсация утраченных функций пораженного органа или системы;
- поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса;
- предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма;
- предупреждение и снижение степени возможной инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- сохранение работоспособности пациента;
- социальная интеграция пациента в общество.

3. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю).

Первичная профилактика Т-клеточной лимфомы приводит к уменьшению вероятности заболеть с Т-клеточной лимфомы путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных заболеваний и осложнений.

Вторичная профилактика приводит к раннему выявлению Т-клеточной лимфомы в бессимптомных и предклинических стадиях, при которых вероятность полного излечения от Т-клеточной лимфомы высока.

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным Т-клеточной лимфомы, которые получают и/или завершили цитостатическую терапию независимо от возраста, стадии гистологического вида.

Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях отклонения от нормы клинических результатов анализов и ухудшения (не улучшения) соматического состояния больного во время и после специфической цитостатической терапии.

3.1. Критерии для определения проведения видов профилактики (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины).

- Первичная профилактика рекомендуется всем слоям населения, особенно молодым людям, с целью предотвращения развития Т-клеточной лимфомы [1, 3]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Всем пациентам с Т-клеточной лимфомы и/или с тяжелым клиническими видами заболевания рекомендовано проведение профилактики осложнений специфической терапии с целью предотвращения развития инвалидизации и летальности пациентов [4, 11]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Пациентам после завершения специфической цитостатической терапии всем больным рекомендовано проведение третичной – реабилитационной профилактики [20, 27]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).*

3.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

Реабилитационные процедуры проводятся:

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес.):

- осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания)
- ежемесячное самообследование молочных желез
- общий анализ крови + СОЭ
- Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III-IV стадий
- ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены/тестостерон, гормоны щит. железы.

2 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес.
- ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

3 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.
- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.
- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- Переход под наблюдение в катанестическую службу

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с Т-клеточной лимфомы должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-гематолога, врача-педиатра, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными Т-клеточной лимфомы [1,24]. Осмотр пациентов врачом-гематологом, врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой [1,6].

Диспансерное наблюдение за пациентами с Т-клеточной лимфомы включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершённых циклов цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с Т-клеточной лимфомы рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии либо гематологии [1,3]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
 - Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфотаза);
 - УЗИ ОБП+почек, ОМТ, мочевого пузыря, периферических лимфоузлов;
 - Рентген исследование грудной клетки;
 - МСКТ грудной клетки или ПЭТ/КТ всего тела;
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
 - Определение КЩС и газов крови;
 - Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
 - Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
 - Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
 - Стандартное –цитогенетическое исследование
 - Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
 - КТ головы, шеи, брюшной полости, ОБП с контрастированием;
 - ФГДС;
 - Бронхоскопия;
 - Колоноскопия;
 - УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
 - Спирография.
 - МРТ-головного мозга
 - УЗИ плевральной полости;
 - Холтеровское – мониторингирование ЭКГ
 - КТ с контрастированием
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТ/КТ через 3 мес от завершения инициальной терапии [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу Т-клеточной лимфомы с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно [3] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-мес в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если последний ПЭТ/КТ был 4-5б Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при Т-клеточной лимфоме следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений цитостатической и лучевой терапии;

- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеваниями или фактором риска Т-клеточной лимфомы.

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C84.0	Грибовидный микоз	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C84.1	Синдром Сезари	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
C84.4	Периферическая Т-клеточная лимфома	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
C84.5	Другие и неуточненные Т-клеточные лимфомы	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
C84.6	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК+	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
C84.7	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК-	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
C86.0	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C86.1	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	41.50	Полная спленэктомия
C86.2	Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией	86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
C86.5	Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	41.98	Другие манипуляции на костном мозге
		99.791	Заготовка гемопоэтических стволовых клеток крови для аутотрансплантации
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

МКБ-11	
Зрелые Т- или НК-клеточные новообразования	
2A90	Зрелая Т-клеточная лимфома, определенные типы, узловая или системная
2A90.0	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
2A90.1	Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз
2A90.2	Хронические лимфопролиферативные заболевания НК-клеток

2A90.3	Агрессивный НК-клеточный лейкоз
2A90.4	Системная вирус-позитивная Т-клеточная лимфома Эпштейна-Барр у детей
2A90.5	Т-клеточная лимфома или лейкоemia взрослых, ассоциированная с Т-клеточным лимфотропным вирусом типа 1 человека
2A90.6	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа
2A90.7	Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома
2A90.8	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
2A90.9	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
2A90.A	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная
2A90.B	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная
2A90.C	Периферическая Т-клеточная лимфома, не уточненная иначе
Зрелые Т-или НК-клеточные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания, первичные кожные специфические типы	
2B00	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
2B01	Микоз грибовидный
2B02	Синдром Сезари
2B03	Первичные кожные CD-30-положительные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания
2B03.0	Первичная кожная CD30-положительная анапластическая крупноклеточная лимфома
2B03.1	Лимфоматоидный папулез
2B0Y	Другие уточненные первичные кожные зрелые Т- или НК-клеточные лимфомы и лимфопролиферативные заболевания
2B0Z	Первичная кожная Т-клеточная лимфома неустановленного или неуточненного типа
2B2Y	Другие уточненные новообразования зрелых Т-клеток или НК-клеток
2B32.3	Иммунодефицитные лимфопролиферативные заболевания неуточненные
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984	

1. Основная часть

1) Введение

Т-клеточная лимфома относится к классу неходжкинских лимфом. Это гетерогенная группа, включающая различные злокачественные заболевания лимфоидных тканей организма. Они имеют различные особенности течения, структуры, симптомы. Т-клеточную патологию классифицируют, как редкую

форму онкологического заболевания, имеющую большое клиническое разнообразие. Для болезни характерен агрессивный темп развития.

Особенности клинических проявлений от первичного месторасположения опухолевого очага, распространенности болезни. В большинстве случаев поражаются периферические, забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы.

Периферическая Т-клеточная (Т-лимфоцитарная) 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».

2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии:

- **Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы** представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся из зрелых Т-клеток (посттимических) и составляющих около 10% неходжкинских лимфом [1]. Наиболее распространенным подтипом является ПТКЛ неуточненная (26%), далее следуют ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (19%), анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК-положительная (7%), АККЛ, АЛК-отрицательная (6%), и Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (<5%)[2].
- **Кожные Т-клеточные лимфомы** представляют собой группу неходжкинских лимфом, которые в основном присутствуют в коже и иногда прогрессируют, поражая лимфатические узлы, кровь и внутренние органы [3].
- **Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая** - представляет собой гетерогенную группу лимфом из зрелых Т-лимфоцитов, которые не соответствуют ни одной из клинико-морфологических категорий предусмотренных классификацией ВОЗ. Обычно развивается в пожилом возрасте, медиана возраста 60 лет. Чаще заболевают мужчины. Заболевание чаще манифестирует с увеличения лимфатических узлов любой локализации, вторично вовлекаются костный мозг (20-30%), селезенка, экстранодальные ткани (кожа, желудочно-кишечный тракт, реже легкие, центральная нервная система), часто

заболевание протекает с наличием В-симптомов [4,5] ПТКЛн ассоциируется с плохой общей выживаемостью и безпрогрессивной выживаемостью по сравнению с В-клеточными лимфомами [6].

- **Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома** - образована клетками с фенотипом периферических Т-лимфоцитов. Развивается из фолликулярных Т-хелперов, которые в норме находятся в герминативных центрах. Обычно эта лимфома возникает в пожилом возрасте (60-70 лет). Несколько чаще у мужчин. Вирус Эпштейна-Барр считается вероятным этиологическим фактором и обнаруживается в В-клетках в 80-95% случаев [4]. Чаще проявляется генерализованной лимфаденопатией, а также поражением печени, селезенки и костного мозга. Среди лабораторных показателей обнаруживают поликлональную гипергаммаглобулинемию, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, холодовые агглютинины, криоглобулины, антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела, а также ревматоидный фактор [4] Прогноз аналогичен ПТКЛн. В исследовании одного учреждения, в котором рассматривались данные 199 пациентов с ПТКЛ, 5-летняя ОВ и БПВ составили 36% и 13%, соответственно, для подгруппы пациентов с АИБЛ [7].

- **Анапластическая крупноклеточная лимфома** - представляет собой две различные нозологические формы - АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-, ключевое различие между которыми заключается в наличии или отсутствии экспрессии ALK протеина. Химерный белок ALK-NPM является продуктом транслокации между хромосомами 2 и 5. Локус p23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы, трансмембранный рецептор, близкий лейкоцитарным тирозиновым киназам, чья физиологическая экспрессия в постнатальном периоде ограничивается клетками центральной нервной системы. Локус q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина, кодирующий кислый фосфопротеин, локализующийся в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Так как белок ALK в норме выявляется только в нервной ткани, то обнаружение его при лимфоме свидетельствует об aberrантной экспрессии гена, обусловленной транслокацией t(2;5). Большинство пациентов с АККЛ имеют III или IV стадию заболевания (у 65% ALK-положительных и 58% для ALK отрицательных), часто ассоциированную с системными симптомами и экстранодальным поражением [8]. Общая 5-я выживаемость с АККЛ, ALK+ составляет 70-80%, при ALK негативной АККЛ прогноз хуже 5-ти летняя ОВ составляет 49%. Однако у пациентов с перестройкой DUSSP-22 прогноз благоприятный, 5-ти летняя ОВ составляет 90%, а у пациентов с перестройкой TP63 прогноз плохой и ОВ составляет 17% [4].

- **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа** - лимфома преимущественно экстранодальной локализации, ассоциированная с ВЭБ. Большинство этих лимфом имеет фенотип НК-клеток, остальные - фенотип цитотоксических Т-лимфоцитов. Чаще встречается у лиц азиатского происхождения. Наиболее высокая заболеваемость отмечена среди лиц среднего

возраста (44-54года), опухоль может развиваться у детей и молодых взрослых. Мужчины болеют чаще. Наиболее значимый этиологический фактор ВЭБ, выявляемый практически во всех случаях. Чаще проявляется в виде опухоли с инвазивным ростом в полости и придаточных пазухах носа, нёбе и носоглотке. Учитывая деструктивный характер опухоли и склонность к изъязвлению, ее называли ранее «летальной срединной гранулемой». Возможна диссеминация с поражением кожи, ЖКТ и шейных лимфатических узлов. Рецидив часто сопровождается диссеминацией. Редко встречается НК/Т-клеточная лимфома с локализацией вне срединных структур лицевого черепа (экстраназальная) чаще поражающая кожу, мягкие ткани, ЖКТ или яички [4].

- **Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией** - первичная Т-клеточная лимфома кишечника, которая встречается у пациентов с целиакией. Эта лимфома намного чаще встречается в странах Запада (из-за высокой распространенности целиакии) и редко в Азии. Болеют преимущественно лица пожилого возраста (60-70 лет); отмечается небольшое преобладание мужчин. У одних пациентов целиакия предшествует Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с энтеропатией, у других целиакию, в том числе без выраженных клинических проявлений, диагностируют одновременно с лимфомой. Заболевание обычно проявляется болью в животе, диареей, мальабсорбцией или рецидивом мальабсорбции у пациентов, ранее положительно ответивших на безглютеновую диету. Чаще развивается в тонкой (тощей и подвздошной), реже в толстой кишке и желудке. В 30% случаев лимфома распространяется в лимфатические узлы брюшной полости, реже в костный мозг и другие органы [4].

- **Мономорфная эпителиотропная Т-клеточная лимфома кишечника** - первичная Т-клеточная лимфома, которая не связана с целиакией. Чаще встречается в Азии. Заболеваемость преобладает среди мужчин. Чаще поражается тонкая кишка, реже толстая кишка и желудок. В кишке лимфома распространяется диффузно. Возможна отдаленная диссеминация. Часто поражаются брыжеечные лимфоузлы. Медиана продолжительности жизни менее 1 года[4].

- **Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома** - редкая агрессивная лимфома. На ее долю приходится 1-2%, всех Т-клеточных лимфом. В большинстве случаев развивается из гамма-дельта цитотоксических Т-лимфоцитов. Чаще болеют молодые мужчины, медиана возраста начала заболевания 35 лет. Характерна гепатоспленомегалия без лимфоаденопатии. Практически всегда сопровождается поражением костного мозга[4].

- **Грибовидный микоз** - первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами [9]. Грибовидный микоз является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжкинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом. Более 75% случаев грибовидного микоза наблюдается у

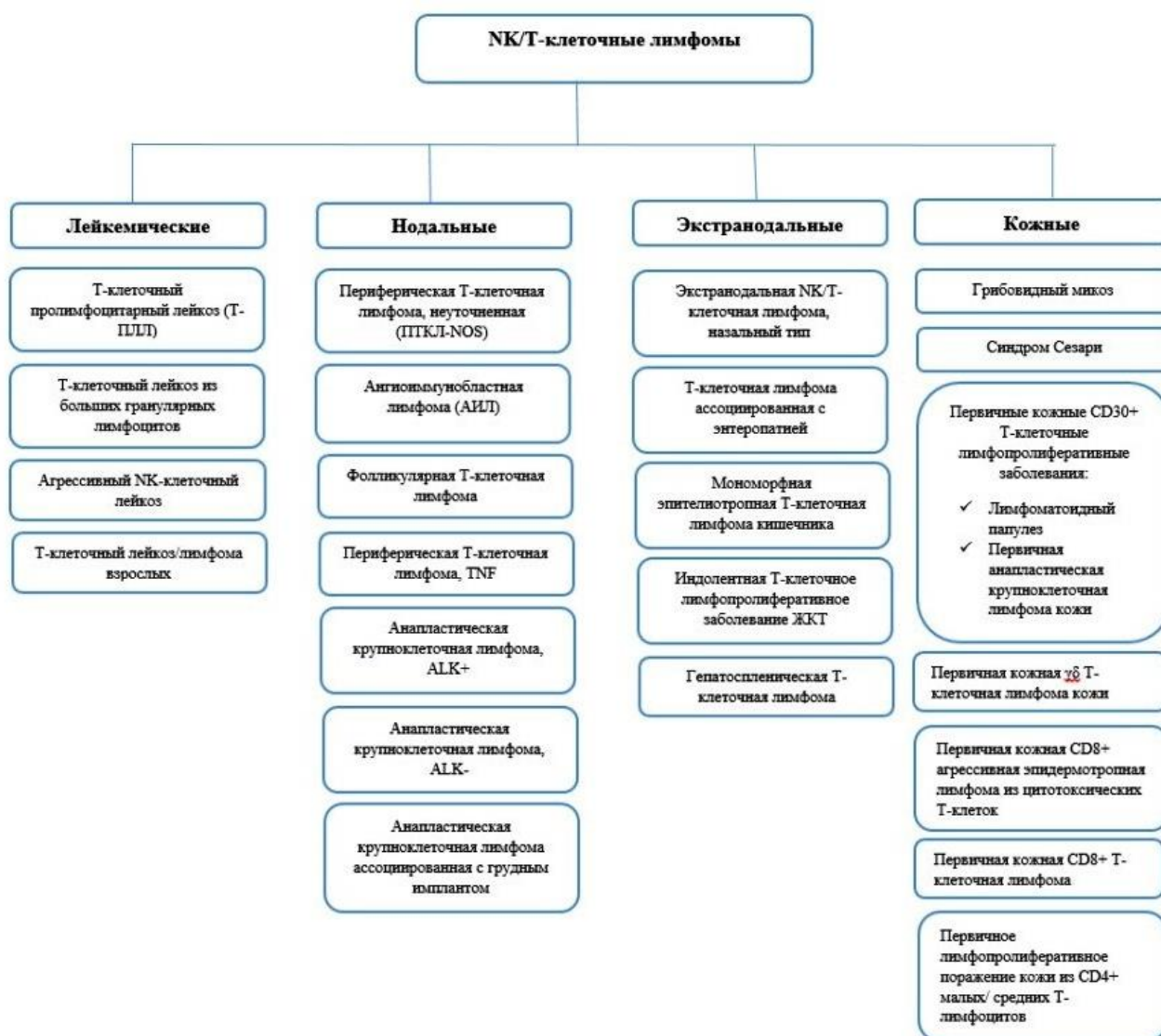
пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55-60 лет. Грибовидный микоз может также поражать детей и подростков (1% случаев) [9].

• **Синдром Сезари** - это Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся эритродермией, генерализованной лимфоаденопатией и наличием в крови циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (клеток Сезари)[9]. Синдром Сезари составляет менее чем 5% от всех первичных кожных лимфом. Болеют преимущественно люди пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст начала заболевания составляет 60-65 лет[9].

3) Клиническая классификация

В классификации ВОЗ Т/НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания разделены на три основные подгруппы: протекающие с лейкемизацией, преимущественно экстранодальные или кожные, преимущественно нодальные[10].

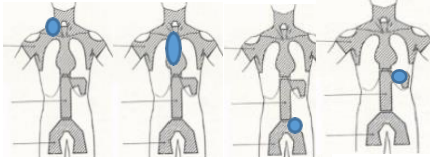

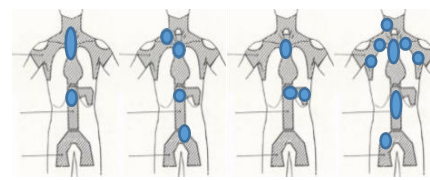
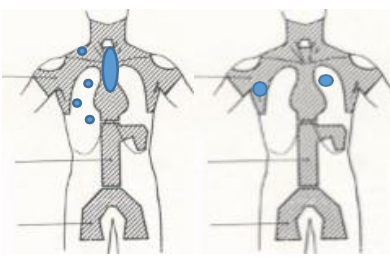
Рисунок 1. Классификация НК/Т-клеточных лимфом.

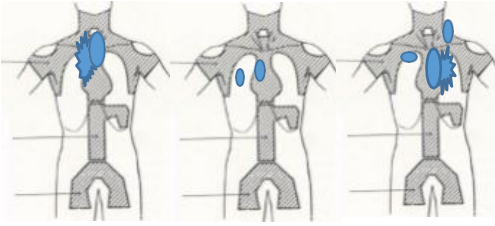
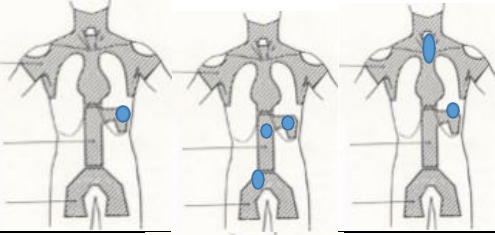
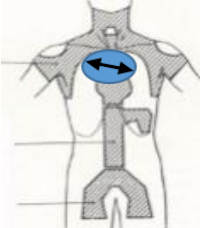


Совместно с определением варианта ПТКЛ, у каждого пациента нодальной

ПТКЛ должна быть определена стадия заболевания согласно классификации Ann Arbor [11], а также группа риска согласно одной из прогностических моделей для ПТКЛ [12-15].

Система стадирования Ann-Arbor в модификации Cotswold [11]:

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹	
Стадия II	Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³	
Стадия III	Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ⁴	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. • Поражение печени и/или костного мозга. 	
Для всех стадий		
A	Отсутствие признаков В-стадии.	
В ⁵	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления. • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев 	

E ⁶	<p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только региональных лимфатических узлов • При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани 	
S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)	
X ⁷	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁸ более 1/3	

¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

² При НХЛ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).

³ Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов.

⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁶ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁷ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁸ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

**Стратификация группы Периферических Т-клеточных лимфом.
Международный прогностический индекс [12].**

Международный прогностический индекс для ЛПЗ. Факторы риска (по 1	Прогностические группы	Баллы
Возраст > 60 лет	Низкий риск	0 или 1
Концентрация ЛДГ > норма	Низкий промежуточный	2
Соматический статус ECOG 2-4	Высокий промежуточный	3
Стадия по AnnArbor III-IV	Высокий	4 или 5
Экстранодальное поражение >1 группы		

Прогностический индекс для ПТКЛ-неуточненной [13].

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	18%

Модифицированный прогностический индекс для ПТКЛ-неуточненной [14].

Факторы риска (по 1 баллу)	Прогностические группы
Возраст > 60 лет	Группа 1 - 0 баллов
Концентрация ЛДГ > норма	Группа 2 - 1 балл
Соматический статус ECOG 2-4	Группа 3 - 2 балла
Ki- 67	Группа 4 - 3 или 4 балла

PINK - Прогностический индекс для НК/Т-клеточной лимфомы [15].

Факторы риска (по 1 баллу)	Прогностические группы
-----------------------------------	-------------------------------

Возраст > 60 лет	Низкий риск 0-1 балл
Стадия III-IV	Промежуточный риск 2 балла
Поражение отдаленных лимфоузлов	Высокий риск 3 и более баллов
Экстра назальный тип заболевания	

PINK-E - Прогностический индекс для НК/Т-клеточной лимфомы [15].

Факторы риска (по 1 баллу)	Прогностические группы
Возраст > 60 лет	Низкий риск 0-1 балл
Стадия III-IV	
Поражение отдаленных лимфоузлов	
Экстраназальный тип заболевания	Промежуточный риск 2 балла
ДНК-вируса Эбштейна Барр	Высокий риск 3 и более баллов

КЛИНИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ ГМ/СС [16]:

Клиническая стадия	T (кожа)	N (лимфоузлы)	M (внутренние органы)	B (кровь)
IA (ограниченное поражение кожи)	T1 (пятно, папула и/или пятно менее 10% S тела)	N0	M0	B0 или B1
IB (только кожа)	T2 (пятно, папула и/или пятно более 10% S тела)	N0	M0	B0 или B1
IIA	T1-2	N1-2	M0	B0 или B1
IIВ (опухолевая стадия - л/у)	T3 (1 и более л/у более 1 см в диаметре)	N0-2	M0	B0 или B1
IIIA (эритродермия)	T4 (слияние эритемы более 80% S тела)	N0-2	M0	B0
IIВ (эритродермия)	T4 (слияние эритемы более 80% S тела)	N0-2	M0	B1
IVA (CC)	T1-4	N0-2	M0	B2
IVA(CC/non CC)	T1-4	N3	M0	B0 или B1 или B2
IVB (висцеральное заболевание)	T1-4	N0-3	M1	B0 или B1 или B2
	Трансформация крупных клеток (крупноклеточная трансформация)			

- Диагностические критерии:

- Решающее значение для верификации диагноза лимфомы являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Дополнительные методы необходимы для определения распространенности опухолевого процесса и стратификации пациентов по группам риска[9].
- Диагноз должен быть установлен на основании исследования хирургически удаленного (резекция) лимфоузла или участка экстранодального поражения, при этом количество материала должно быть достаточным для фиксации в формалине и приготовления парафиновых блоков. Обязательно выполнение адекватного иммуногистохимического исследования.
- Панель ИГХ для Т-клеточных лимфом может включать: CD20, CD3, CD10, BCL6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, EBER-ISH, TCRP, TCR5, PD1/CD279, ALK, TP63 с или без анализа маркеров клеточной поверхности методом проточной цитометрии kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2; TCRaP, TCRyS [17].
- Дополнительное иммуногистохимическое исследование для характеристики подмножеств ПТКЛ, включая маркеры происхождения Т-фолликулярных хелперов: CXCL13, ICOS, и цитотоксические Т-клеточные маркеры (TIA-1, granzyme-B, perforin)[17].
- Жалобы, анамнез, данные физического исследования играют важную роль в диагностике и дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний, но неспецифичны в связи с чем не относятся к диагностическим критериям[9].
- Диагноз устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ [9].

2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Наличие жизнеугрожающих состояний;

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

1) Жалобы и анамнез:

- увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное);
- кашель без выделения мокроты - возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения;
- отеки лица, шеи, рук - возникают за счет сдавления верхней полой вены; тяжесть в левом подреберье - за счет увеличения селезенки;
- общая слабость, повышенная утомляемость;
- пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиоэктазии, атрофия кожи); феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний;
- множественность высыпаний, несколько зон вовлечения;
- характерная локализация высыпаний на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению;
- кожный зуд, часто сопровождающий высыпания;
- деструкции в области срединных структур лица - полость носа, рта, ротоглотка, орбита (характерно для НК/Т-клеточной лимфомы назального типа).

2) Физикальные обследование:

- **В-симптомы:** повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время; снижение массы тела (снижение веса на 10% и более от исходного уровня);
- количество и размер высыпаний (наличие пятен и бляшек указывает на возможную ассоциацию с ГМ); наиболее частая локализация высыпаний — верхние и нижние конечности. В 25 % случаев наблюдается спонтанная регрессия кожных поражений;
- идентификация пальпируемых л/у и органомегалии представлена одним или несколькими узлами, имеющими тенденцию к изъязвлению;
- увеличение лимфоузлов различной локализации;
- увеличение размеров печени и селезенки.

3) Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови - подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: ОАК может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный лейкоцитоз. Часто отмечается ускорение СОЭ до значительных цифр. Анемия наблюдается редко и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком;
- Биохимический анализ крови - лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевины, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов
- Гистологическое исследование биоптата лимфоузла или образования - с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- Иммуногистохимическое исследование биоптата лимфоузла или образования - с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- Гистологическое исследование гребня подвздошной кости - обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. В случае первичного поражения костного мозга, трепанобиопсия должна выполняться в рестадировании и при завершении терапии. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата [9].
- ИФТ периферической крови - является обязательным при Синдроме Сезари для определения циркулирующих лимфоцитов с иммунофенотипом характерным для синдрома Сезари;

4) Инструментальные исследования:

- ПЭТ/КТ - для более точного стадирования процесса в дебюте заболевания, а также адекватной оценки ответа на лечение, в том числе при подозрении на рецидив заболевания является необходимым проведение позитронно эмиссионной томографии, совмещенную с компьютерной томографией с опухолетропными радиофармпрепаратами [17-20].
- КТ с контрастированием (шеи, ОГК, ОБП, малого таза) - при невозможности проведения ПЭТ/КТ рекомендуется выполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [9].
- УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов - увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;
- МРТ-головного мозга - при подозрении на поражение головного мозга

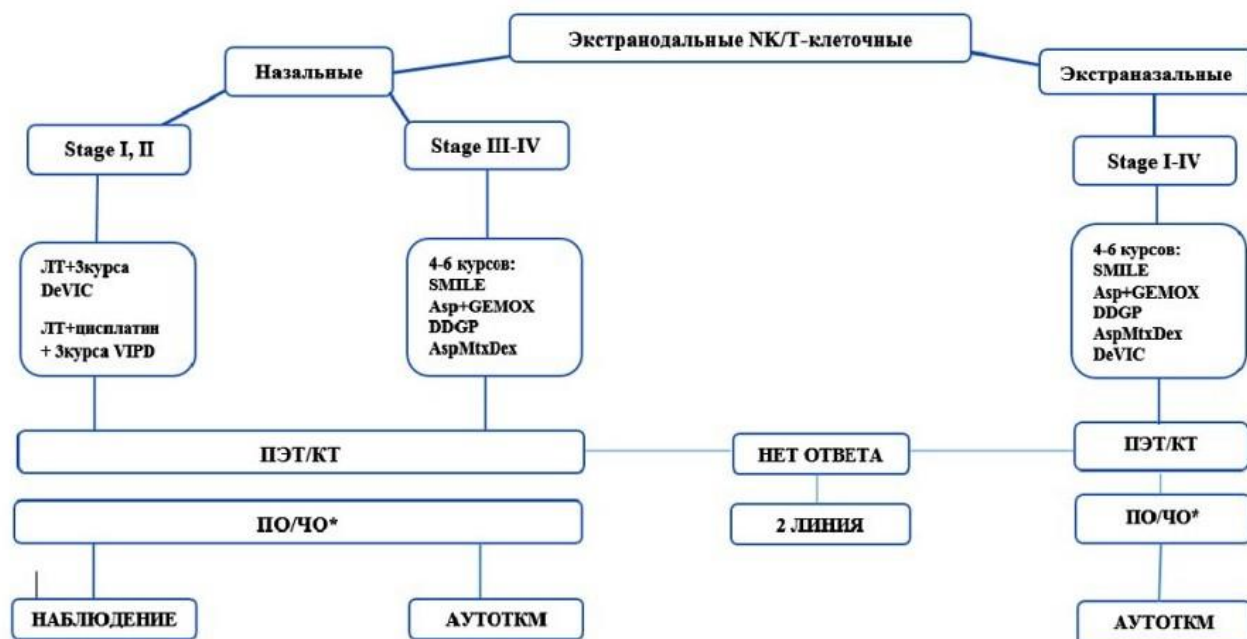
4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

Пациентам с **распространенными (III-IV) стадиями экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы**, назального типа и для всех стадий экстраназального типа экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы рекомендовано проведение химиотерапии на основе L-аспарагиназы: AspMtxDex или SMILE, +/- ЛТ 45-50 Гр с целью индукции ремиссии [33].

Схема 3. Алгоритм начальной терапии экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы.



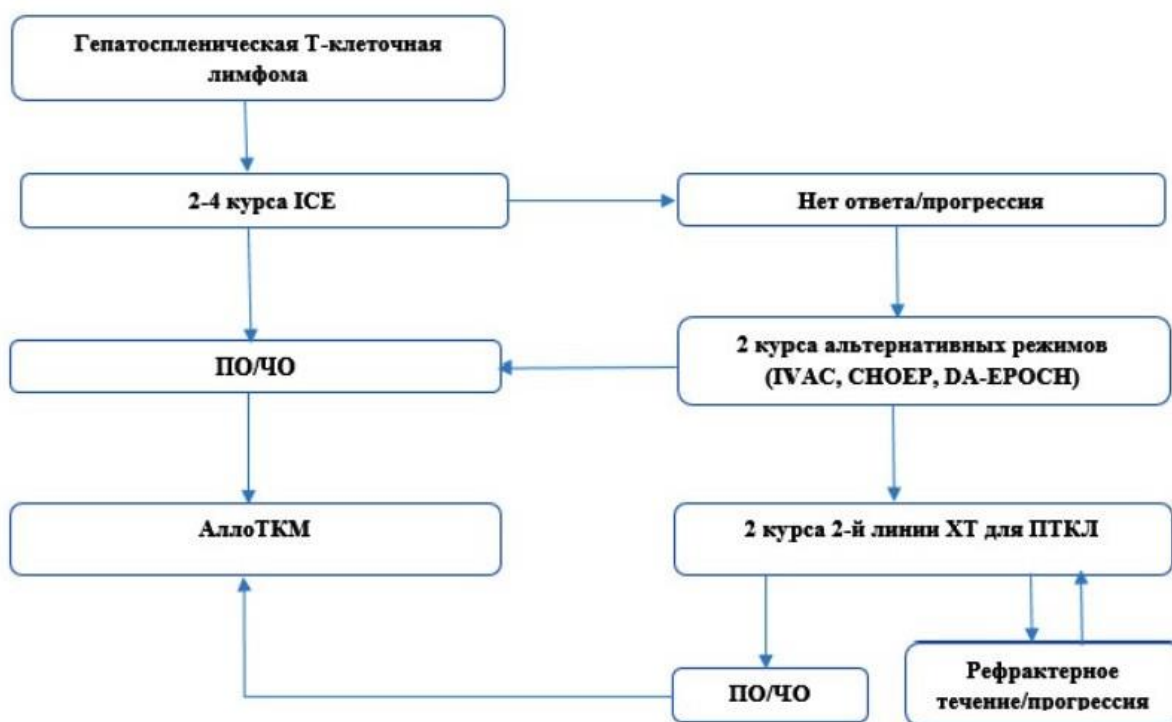
*При ПЭТ+ результате рекомендована биопсия, при положительном результате биопсии, рекомендована 2-линия.

- **Гепатоспленическая (гепатолиенальная) Т-клеточная лимфома** - имеет один из наихудших прогнозов среди периферических Т-клеточных лимфом с 5-летним показателем ОВ менее 10%. СНОР не является адекватной терапией для ГЛТЛ. [36]. Пациентам до 60 лет с ГЛТЛ рекомендованы интенсивные схемы, такие как ICE, IVAC (ифосфамид, цитарабин, этопозид) или высокодозированные

СНОЕР/DA-ЕРОСН (этопозид, винкристин, доксорубицин, циклофосфамид и преднизолон) [37]. Цель терапии - достигнуть полный или частичный ответ перед ТКМ. Пациенты должны иметь очень низкую опухолевую нагрузку вовремя ТКМ. Полный курс химиотерапии может не потребоваться для достижения адекватного ответа, позволяющего провести ТКМ.

- ПЭТ-сканирование при ГЛТЛ недостаточно для оценки ответа. Отрицательный ответ по ПЭТ должен быть подтвержден биопсией костного мозга и, в отдельных случаях, биопсией печени.
- ГЛТЛ не является нодальным заболеванием, и критерии ответа Lugano к нему не применяются.
- Предпочтительным является проведение аллогенной ТКМ после достижения ответа, однако при отсутствии донора рекомендовано проведение ауто ТКМ [38].

Схема 4. Алгоритм инициальной терапии Гепатоспленической (гепатолиенальной) Т-клеточной лимфомы.



Терапия поздних стадий ГМ [9].

- ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC). Воринонат назначается перорально по 400 мг ежедневно. Назначается перорально по 400 мг ежедневно. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности.
- электронно-лучевая терапия является крайне эффективным методом лечения ГМ/СС и может применяться как при ранних, так и при поздних стадиях как терапия первой линии и при рецидивах/прогрессировании заболевания

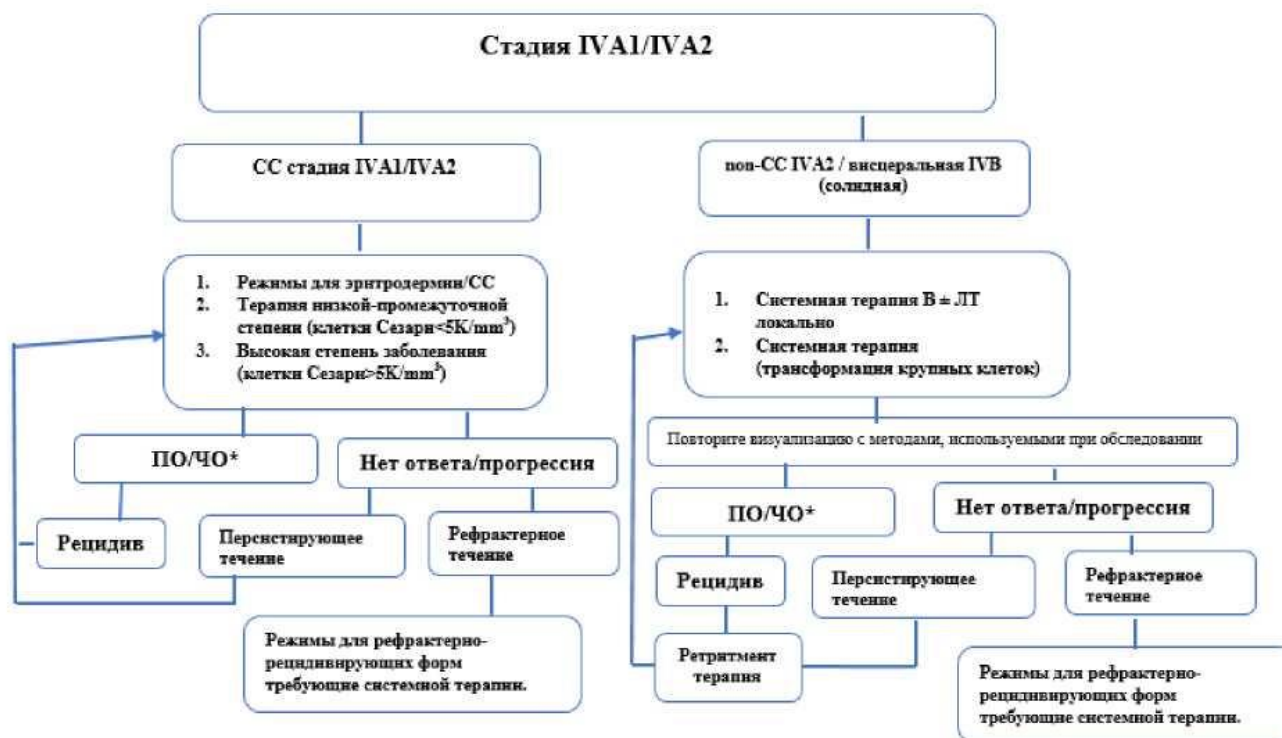
- в качестве системной химиотерапии может применяться монотерапия циклофосфамидом или гемцитабином или режимы, применяемые для лечения нодальных лимфом: СНОР, ЕРОСН, СМЕD/АВV, флударабин +IFN-а. (30)

Синдром Сезари [9].

При назначении терапии рекомендовано соблюдать те же принципы, которые лежат в основе лечения ГМ:

- подходы к лечению определяются массой опухоли и скоростью прогрессии.
- по возможности необходимо избегать подавления иммунного ответа.
- При необходимости системного лечения предпочтительно назначение иммуномодулирующей терапии, а не химиотерапии.
- комбинированная или мультимодальная (например, сочетание системной иммуномодулирующей терапии и наружной).
- своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводит к улучшению состояния пациента.
- большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни.

Схема 8-9. Алгоритм инициальной терапии СС пациентов до 60 лет поздних стадий



Лечение рецидивов/рефрактерного течения ПТКЛ:

- Несмотря на то, что значительное число пациентов с нодальными ПТКЛ чувствительны к химиотерапии, продолжительность их ответа короткая и рецидивы случаются часто.
- При принятии решения о лечении рецидивирующей или рефрактерной ПТКЛ следует прежде всего решить вопрос о том, является ли пациент кандидатом на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Для таких пациентов Национальная комплексная онкологическая сеть рекомендуют в качестве терапии спасения комбинированную химиотерапию или препараты в моно-режиме. Пациентам, которые не являются кандидатами на трансплантацию, обеспечивается паллиативная терапия с минимальной токсичностью.
- Схемы комбинированной химиотерапии для ПТКЛ включают стандартные схемы лечения для лимфом, такие как ICE, DHAP, DHAХ и ESHAP [40-44]. Режимы на основе гемцитабина также показали активность, включая GDP, GemOx[45-48].
- За исключением CD30 + АККЛ, для рецидивирующих/рефрактерных ПТКЛ стандарта терапии не разработано. Единственный одобренный во всем мире препарат используемый в качестве терапии спасения представляет собой конъюгат анти-CD30 антител брентуксимаб ведотин (БВ). В ключевом исследовании II фазы монотерапия брентуксимаб-ведотином у тяжело предлеченных пациентов с нодальными АККЛ, ЧОО составила 86% (66% полных и 20% частичных ответов), частота полного ответа 57% при средней продолжительности ответа 12,6 месяца [49].
- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами АККЛ с экспрессией CD30 рекомендовано проведение терапии брентуксимабом ведотином в монорежиме или в сочетании с режимом химиотерапии для лечения рецидивов [49,50].

Вторая линия терапии для АККЛ для кандидатов на ТКМ	Вторая линия терапии для АККЛ для НЕ кандидатов на ТКМ
Предпочтительным является: Брентуксимаб-ведотин	Предпочтительным является: Брентуксимаб-ведотин
Другие препараты, применяемые в моно-режиме: Бендамустин Белиностат Кризотиниб Пралатрексат	Другие препараты, применяемые в моно-режиме: Бендамустин Белиностат Кризотиниб Пралатрексат Гемцитабин

Комбинированная химиотерапия: DHAP DHAX ESHAP GDP GemOx ICE	Лучевая терапия
---	-----------------

- При рефрактерной/рецидивирующей форме ALK-позитивной АККЛ после проведения всех линий терапий в качестве альтернативы возможно применение селективного ингибитора ALK - Кризотиниб, в качестве альтернативного лечения до прогрессирования [51].

Вторая линия терапии для ПТКЛн, ТЛАЭ, МЭТЛ, АИБЛ, ФТКЛ для кандидатов на ТКМ	Вторая линия терапии для ПТКЛн, ТЛАЭ, МЭТЛ, ФТКЛ, АИБЛ для НЕ кандидато в на ТКМ
Предпочтительными являются: Брентуксимаб-ведотин Белиностат Пралатрексат ¹	Предпочтительными являются: Брентуксимаб-ведотин Белиностат Пралатрексат
Комбинированная химиотерапия: DHAP DHAX ESHAP GDP GemOx ICE	Другие препараты, применяемые в моно-режиме: Бендамустин Гемцитабин Циклофосфамид или этопозид Леналидомид
Другие препараты, применяемые в моно-режиме: Бендамустин Гемцитабин Леналидомид	Лучевая терапия

¹при АИБЛ имеет ограниченную активность, и не является предпочтительным

Показатели общей выживаемости (%) при лечении препаратами, одобренными FDA.

Название препарата	ПТКЛн	АККЛ	АИБЛ
Пралатрексат (PROPEL study) [52]	31	29 Медиана БПВ 3,5 месяцев	8
Белиностат (BELIEF study) [53]	23	15 Медиана БПВ 7,9 месяцев	46

Бендамустин (BENTLY trial) [54]	41 Медиана БПВ 3,6 месяцев	50 Медиана БПВ 3,5 месяцев	69
Леналидомид (EXPECT study) [55]	33	40 Медиана БПВ 4,0 месяца	29
Брентуксимаб-ведотин [49]	25 Медиана БПВ 2,6 месяцев	85	50

- Пациентам с рецидивами или рефрактерными формами экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы рекомендуется проведение химиотерапии рецидива по одной из схем терапии на основе аспарагиназы (AspMetDex или SMILE) если ранее не применялись либо комбинированная химиотерапия второй линии для ПТКЛ [5].
- В настоящее время согласно международным рекомендациям предпочтительным является использование ингибиторов иммунной контрольной точки (PD-1) Пембролизумаб или Ниволумаб [56,57].

Лечение рецидивов/рефрактерного течения ГМ/СС.

При рецидиве или прогрессировании ГМ/СС необходимо выполнять повторную биопсию кожи для исключения крупноклеточной трансформации, при необходимости - повторную процедуру стадирования. Тактика лечения рецидивов также базируется на определении стадии заболевания, учитывается развитие резистентности к предыдущим видам терапии [9].

Выбор лечения зависит от возраста пациента, степени тяжести поражения крови, общего соматического статуса и предыдущих методов.

В терапии второй линии при лечении ГМ/СС используются следующие препараты:

- хлорамбуцил в сочетании с системными глюкокортикостероидами: хлорамбуцил 2-12 мг/день + преднизолон 20мг/день.
- ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) (Воринонат). Назначается перорально по 400 мг ежедневно до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности.
- пегилированный липосомальный доксорубин: вводится в дозе 20-30 мг/м²в/в каждые 2- 4недели.
- гемцитабин: 1200 мг/м²в 1, 8 и 15 день 28-дневного цикла (3-6курсов).
- деоксикоформицин (деоксикоформицин): 4-8 мг/м²/день 3 дня каждые 28дней.
- сочетание флударабина (25 мг/м²каждые 3-4 недели) и циклофосфида (250 мг/м²/день 3 дня 1 раз в месяц) в течение 3-6месяцев.

В настоящее время согласно международным рекомендациям при рецидивирующем/рефрактерном заболевании ГМ, требующем системной терапии,

возможно использование ингибиторов иммунной контрольной Пембролизумаба, так же Ромидепсин включен в качестве предпочтительной схемы терапии для пациентов с СС с высоким содержанием клеток Сезари[39].

2) Немедикаментозное лечение

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

3) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Основные схемы паллиативной химиотерапии:

СНОР [22].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Доксорубин	50 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 г/м ² /сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м ² /сут (не более 2-х мг)	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	в/в или внутрь
Курс возобновляется на 22 день.			

СНОЕР [22].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Доксорубин	50 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 г/м ² /сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м ² /сут (не более 2-х мг)	1	в/в (суммарно не более 2 мг)

Этапозид	100мг/мг2/сут	1-3	в/в, капельно
Преднизолон	100 мг	1-5	в/в или внутрь
Курс возобновляется на 22 день.			

DA-EPOCH [23,24].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этапозид	50 мг/мг2/сут	1-4	Непрерывно 96-часовая инфузия
Доксорубицин	10 мг/м2/сут		
Винкристин	0,4 мг/м2/сут (не более 2-х мг)		
Циклофосфамид	750 г/м2/сут	5	в/в, в течении 1 часа
Преднизолон	60 мг	5	Внутрь, 2 раза в день
G-КСФ	300 мкг	6-15	П/к 1р /сут
<p>Курс возобновляется на 22 сутки* В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ - увеличение доз на 25%; • Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ - сохранение доз предыдущего курса; • Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ - редукция доз на 25%. 			

*Если уровень нейтрофилов выше 0,8 тыс/мкл, уровень тромбоцитов выше 100тыс/мкл

BV-SHR [25].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,8мг/кг/сут	1	в/в инфузия за 30 мин. Капать сразу после разведения

Доксорубицин	50мг/м2/сут	1	в/в кап или струйно
Циклофосфами	750мг/м2/сут	1	в/в кап
Преднизолон	100мг/сут	1-5	в/в или внутрь
Курс возобновляется на 22-е сутки			

СНОР/IVE/iMtx [28]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
СНОР на 0Д			
Доксорубицин	50мг/м2/сут	1	в/в
Циклофосфамид	750мг/м2/сут	1	в/в
Винкристин	1,4мг/м2/сут (не более 2мг)	1	в/в
Преднизолон	40мг/м2/сут	1-5	в/в
IVE на 21Д, 49Д, 77Д			
Ифосфамид	3000мг/м2/сут	1-3	в/в
Эпирубицин	50мг/мг/сут	1	в/в
Этопозид	200мг/м2/сут	1-3	в/в
Средние дозы Метотрексата на 42Д, 70Д, 98Д			
Метотрексат	1500мг/м2/сут	1	в/в
Сбор ГСК после 2-го и 3-го цикла IVE			

DeVIC[30]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Карбоплатин	200мг/м2	1	в/в кап.
Ифосфамид	1200мг/м2	1-3	в/в кап
Этопозид	67 мг/м2	1-3	в/в кап
Дексаметазон	40 мг	1-3	в/в кап

Курс возобновляется на 22 день

VIPD[31]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Карбоплатин	200мг/м ²	1	в/в кап.
Ифосфамид	1200мг/м ²	1-3	в/в кап за 60 мин
Этопозид	100 мг/м ²	1-3	в/в кап за 90 мин
Цисплатин	33мг/м ²	1-3	в/в кап за 60мин
Дексаметазон	40 мг/сут	1-3	в/в кап

Курс возобновляется на 22 день до 3-х курсов

SMILE[33]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	2000 мг/м ²	1	в/в кап, в течение 6 часов
Ифосфамид	1500 мг/м ²	2-4	в/в кап
Ласпаргиназа	6000 МЕ/м ²	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	в/в кап
Этопозид	100 мг/м ²	2-4	в/в кап
Дексаметазон	40 мг	2-4	в/в кап

Каждый очередной курс начинается после восстановления нейтрофилов

AspMetDex[33]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	3000мг/м ²	1	в/в кап, в течение 6 часов
L-аспаргиназа	6000 МЕ/м ²	2, 4, 6, 8	в/в кап
Дексаметазон	40 мг	2-4	в/в кап

Курс возобновляется на 22 день

ICE [37,43]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	100 мг/м ²	1-3	в/в, капельно
Ифосфамид	5000 мг/м ²	2	в/в, 24-часовая инфузия + урометиксан в аналогичной дозе
Карбоплатин	400 мг/м ²	2	в/в капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

ДНАР [40]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг	1-4	в/в или внутрь
Цисплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в капельно, 24-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

ДНАХ [41]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг/сут	1-4	в/в или внутрь
Оксалиплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в капельно, 2-х-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

ЕСНАР[44]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	40 мг/м ² /сут	1-4	в/в, капельно, в течение часа
Метилпреднизолон	500 мг/сут	1-5	в/в, капельно, в течение 15 минут

Цисплатин	25 мг/м ² /сут	1-4	в/в, непрерывная 24- часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ² /сут	5	в/в, капельно, в течение 2 часов
Курс возобновляется на 22 или 29сут			

GDP[46]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Цисплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Гемцитабин	1000 мг/м ² /сут	1,8	в/в, капельно
Дексаметазон	40 мг	1-4	внутри
Курс возобновляется на 22 сут			

GemOx[48]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Гемцитабин	1000 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Оксалиплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Курс возобновляется на 22 сут			

Монотерапия Brentuximab-ведотином [49, 65]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,8мг/кг	1	в/в, капельно, в течение 30 минут. Вводить обязательно сразу после разведения
Курс возобновляется на 22 сут.			

Монотерапия Пралатрексом [52]

Название препарата	Расчетная доза	Примечания
Пралатрексам	30мг/м ²	Внутривенно
1 раз в неделю в течение 6 недель с 7-недельными циклами.		

Витамин В12 (цианокобаламин) в дозе 1000 мкг в/м или в/в следует начинать не более чем за 10 недель до начала терапии пралатрексатом, а затем каждые 8-10 недель.

Пероральный прием фолиевой кислоты от 1 до 1,25 мг в день следует начинать в течение 10 дней после начала терапии и продолжать в течение 30 дней после приема последней дозы пралатрексата.

Рассмотрите возможность перорального приема лейковорина 25 мг три раза в день в течение двух дней подряд (всего 6 доз), начиная с 24 часов после приема каждой дозы пралатрексата.

Монотерапия Белиностагом [53]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Белиностаг	1000мг/м ²	1-5	Внутривенно
Курс возобновляется на 22 сут.			

Монотерапия Бендамустином [54]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Бендамустин	120мг/м ² /сут	1-2	Внутривенно
Курс возобновляется на 22 сут. До 6-ти курсов			

Монотерапия леналидомидом [55]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25мг	1-21	Внутрь
Курс возобновляется на 29 сутки			
Для профилактики лизиса опухоли пациентам с увеличенными лимфатическими узлами (> 5 см); назначать стероиды (например, преднизолон 20 мг перорально в течение 5-7 дней с последующим быстрым снижением дозы в течение 5-7 дней).			

Монотерапия Пембролизумабом [56]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания

Пембролизумаб	200мг	1	Внутривенно В течение 30 мин
Курс возобновляется на 22-й день			

Монотерапия Ниволумабом [57]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ниволумаб	3 мг/кг или 240мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	1	в/в в течение 60 мин
Курс возобновляется на 15-й день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29-й день (для дозы 480 мг)			

Интерферон (IFN- α) [59]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Интерферон	3 млн МЕ	3 раза в неделю	подкожно
	1 млн МЕ	2-3 раза в неделю	Подкожно (при глубокой лейкопении)
Оценка эффективности приводится через 2-3 месяца, после достижения ответа на лечение продолжается (6-12 месяцев в целом).			

Флударабин [9]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Флударабин	25 мг/м ²	1-5 дни	в/в
Курс повторяется каждые 4 недели (до 8 циклов)			

Гемцитабин [60]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Гемцитабин	1200 мг/м ²	1, 8, 15 дни	в/в
Курс повторяется каждые 28 дней (до 3-6 курсов).			

Деоксикоформицин (пентостатин) [61]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Деоксикоформиц ин	4-8 мг/м ² /день	1-3 дни	в/в
Курс повторяется каждые 28 дней.			

Липосомальный доксорубин пегилированный [62]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Путь введения
ПЭГ доксорубин	20-30 мг/м ²	1, 14, 28 дни	в/в
Курс повторяется каждые 2-4-недели.			

Ретиноиды (13-цис-ретиноевая кислота: изотретиноин, этретинат) [63]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ретиноиды	1 мг/кг	ежедневно	внутри
2-3 месяца			

Ромидепсин [64]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ромидепсин	14мг/кг	1 раз в неделю (3 введения)	в/в
1 раз в неделю в течение 3-х недель, 4-х недельных циклов			

Трансфузионная поддержка:

- Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения;
- Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов;
- Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Концентрат тромбоцитов:

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

Эритроцитарная масса/взвесь:

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

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

Свежезамороженная плазма:

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

Таблица-1

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические лекарственные средства	Бендамустин	Внутривенное	А
	Винкристин	Внутривенное	А
	Гемцитабин	Внутривенное	А
	Доксорубицин	Внутривенное	А
	Ифосфамид	Внутривенное	А
	Карбоплатин	Внутривенное	А
	Липосомальный доксорубицин пегилированный	Внутривенное	А
	Метотрексат	Внутривенное, внутрь	А
	Оксалиплатин	Внутривенное	А
	Пентостатин*	Внутривенное	В
	Флударабин	Внутривенное	А
	Циклофосфамид	Внутривенное	А
	Цитарабин	Внутривенное	А
	Цисплатин	Внутривенное	А
	Этопозид	Внутривенное	А
Эпирубицин	Внутривенное	В	
Таргетные препараты	Брентуксимаб-ведотин	Внутривенное	А
	Белинонат	Внутривенное	С
	Воринонат	Внутрь	С
	Интерферон-α	Подкожно	А
	Кризотиниб	Внутрь	В
	Леналидомид	Внутрь	В
	Ниволумаб	Внутривенное	С
	Пембролизумаб	Внутривенное	В
	Ромидепсин	Внутривенное	С
	L-Аспаргиназа	Внутривенное	А
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С
	Метилпреднизолон	Внутривенное	С
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутривенное	С
Скачать (ссылки)	https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

Таблица-2

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Гентамицин	Внутривенное	-
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А
	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Эртапенем	Внутривенное	В
Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А	
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
	Микофунгин	Внутривенное	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное	В
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А

	Ганцикловир	Внутривенное	С	
	Валганцикловир	Внутрь		
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С	
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С	
	Губка гемостатическая	Местно	С	
	Надропарин	Подкожное	С	
	Эноксапарин	Подкожное	С	
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В	
	Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]		Внутривенное	А	
Омепразол		Внутривенное Внутрь	А	
Фамотидин		Внутривенное	А	
Амброксол		Внутрь		
Амлодипин		Внутрь	В	
Дротаверин		Внутривенное Внутрь		
Каптоприл		Внутрь	В	
Лизиноприл		Внутрь	В	
Лактулоза		Внутрь	В	
Спиринолактон		Внутрь	В	
Повидон – йод		Наружное	-	
Тобрамицин		Внутривенное	-	
Торасемид		Внутрь	-	
Фолиевая кислота		Внутрь	-	
Фуросемид		Внутривенное Внутрь	А	
Хлоргексидин		Наружное	-	
Скачать (ссылки)		https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly		

6. Хирургическое вмешательство.

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

Основным противопоказанием к хирургическим вмешательствам является не купируемый геморрагический синдром

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

7. Дальнейшее ведение:

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы:

- Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТКТ через 3 месяца от завершения инициальной терапии [5].
- Пациентам, завершившим лечение по поводу ПТКЛ с достижением ПО, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врачегематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно [5].
Обследование включает: ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.
- В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно.
- КТ шеи, ОГК, ОБП, малого таза с контрастированием каждые 6-месяцев в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям.

- ПЭТКТ проводится в случае если последний ПЭТКТ соответствовал 4-5b Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [5].
- При проведении АллоТКМ наблюдение проводится согласно протоколу аллогенной родственной/неродственной трансплантации костного мозга в течении 5-ти лет с мониторингом минимальной остаточной болезни (методом ПЦР, FISH, NGS) и донорского химеризма.

Грибовидный микоз, Синдром Сезари:

- Поздние стадии – каждые 6 месяцев (физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических лимфатических узлов, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) [9].

8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

- Всем пациентам с ПТКЛ, после 3-4 циклов химиотерапии и после завершения всей программы лечения, необходима оценка ответа на терапию в соответствии с критериями ответа по Lugano (см. приложение 3) [17].
- Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (смотрите приложение 4).
- При ГМ/СС используются критерии ответа на лечение, предложенные ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) (смотрите приложение 5).

Таблица 3.

<p>Полная ремиссия (ПР):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения. 2. Размеры лимфатических узлов: <ol style="list-style-type: none"> a) $\leq 1,5$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см; b) $\leq 1,0$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 –1,1см; 3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются; 4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно
------------------------------	---

	<p>определяться иммуногистохимически. ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.</p>
<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРН):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев. 2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.
<p>Частичная ремиссия (ЧР):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении. 2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения. 3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.
<p>Стабилизация (Ст)</p>	<p>Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.</p>
<p>Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

или Ст)	2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.
---------	--

9. Список использованной литературы

- 1) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project Blood 1997; 89:3909-3918.
- 2) Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcome J Clinical Oncology 2008; 26:4124-4130.
- 3) Bradford RT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. Blood 2009; 113: 5064-5073.
- 4) M.R Nasr., Anamarija M.Perry., P.Skrabek. Патология лимфатических узлов для клиницистов.; перевод с английского под редакцией Ю.А Криволапова – Практическая медицина, 2020, стр 156-185.
- 5) Тумян Г.С et.al Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Нодальных Т-клеточных лимфом, НОДГО 2020.
- 6) Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of the T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Blood 1998; 92: 76-82.
- 7) Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Annals of Oncology 2004; 15: 1467-1475.
- 8) Weisenburger JD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma without further specification: a 340-case report from the International Peripheral TCell Lymphoma Project. Blood 2011; 117: 3402-3408.
- 9) Демина Е.А et.al Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018.
- 10) Swerdlow S, Campo E, Pileri SA, et al The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127: 2375-2390.
- 11) Cheson B.D, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clinical Oncology 2014.
- 12) The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. New England journal., 1993,329:987-994.
- 13) 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;103:2474-2479.

- 14) Went P., Agostinelli C., Gallamini A., et al. Marker expression in peripheral Tcell lymphoma: proposed clinical-pathologic prognostic score. *Clinical Oncology* 2006;24:2472-2479.
- 15) Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment a multicenter, retrospective analysis. *Lancet Oncology* 2016; 17: 389-400.
- 16) Olsen E., Vonderheid E., et.al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* (2007) 110 (6): 1713–1722.
- 17) Horwitz S.M. et al. T-Cell Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021.
- 18) Cottreau A.S. et al. Predictive value of PET response combined with baseline metabolic tumor volume in peripheral T-Cell lymphoma patients // *J. Nucl. Med. Society of Nuclear Medicine Inc.*, 2018. Vol. 59, № 4. P. 589–595.
- 19) Pellegrini C. et al. Prognostic Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma // *Oncologist*. Alphamed Press, 2014. Vol. 19, № 7. P. 746–750.
- 20) Tomita N. et al. Post-therapy 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T cell lymphoma // *Ann. Hematol.* Springer Verlag, 2015. Vol. 94, № 3. P. 431–436.
- 21) Bachy, Emmanuel; Broccoli, Alessandro; Dearden, Claire; de Leval, Laurence; Gaulard, Philippe; Koch, Raphael; Morschhauser, Franck; Trümper, Lorenz; Zinzani, Pier Luigi Controversies in the Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma, *HemaSphere*4 (5):e461, October 2020.
- 22) Cederleuf H. et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study // *Br. J. Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 178, № 5. P. 739–746.
- 23) Maeda Y. et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: A multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707 // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 12. P. 2097–2103.
- 24) Dunleavy K, Pittaluga S, Shovin M, et al. Phase II trial of dose adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2016; 101: e27-e29.
- 25) Horvitz S, O'Connor OA, Pro B, et.al Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON- 2): a global, doubleblind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019,393: 229-246.
- 26) Han X., Zhang W., Zhou D., et al. Autologous stem cell transplantation as frontline strategy for peripheral T-cell lymphoma: a single-center experience. *J Int Med Res* 2017; 45:290-302.

- 27) G.Fossard, F. Broussais, I. Coelho, S. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers'. *Annals of Oncology* Volume 29, Issue 3, March 2018; p 715-723.
- 28) 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: 3664–3670.
- 29) Jantunen E, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT, *Blood* 2013; 121: 2529–2532.
- 30) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4044-4046.
- 31) Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK / T-cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009, 27: 6027-6032.
- 32) Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M, et al. Treatments and outcomes of patients with extranodal natural killer / T-cell lymphoma diagnosed between 2000 and 2013: A cooperative study in Japan. *J Clin Oncol* 2017; 35: 32-39.
- 33) Yamaguchi M., Suzuki R., Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type // *Blood*. American Society of Hematology, 2018. Vol. 131, № 23. P. 2528–2540.
- 34) Illidge T. et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma - Target definition and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier Inc., 2014. Vol. 89, № 1. P. 49–58.
- 35) Yamaguchi M., Suzuki R., Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type // *Blood*. American Society of Hematology, 2018. Vol. 131, № 23. P. 2528–2540.
- 36) Klebaner D., Koura D., Tzachanis D., et.al. Intensive induction therapy compared with CHOP for Hepatosplenic T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20:431-437 e432.
- 37) Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 8–14.
- 38) Tanase A, Schmitz N, Stein H et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia* 2015; 29: 686–688.

- 39) Horwitz S.M. et al. Primary cutaneous lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021.
- 40) Velasquez WS, Cabanillas F Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71: 117-122.
- 41) Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) +/-rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 4573-4579.
- 42) Tixier F, Ranchon F, Iltis A, et al. Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed / refractory lymphoma patients. *Hematol Oncol* 2017; 35: 584-590.
- 43) Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T, et al. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed /refractory peripheral T-cell lymphomas: minimal benefit when analyzed by intent to treat (abstract). *Blood* 2005; 166: Abstract 2679.
- 44) Velasquez Ws, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12: 1169-1176.
- 45) Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1351-1353.
- 46) Connors JM, Sehn LH, Villa D, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as secondary chemotherapy in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma *Blood* 2013: 122-Abstract 4345.
- 47) Park BB, Kim WS, Suh C, et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial *Ann Hematol* 2015; 94: 1845-1851.
- 48) Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory / relapsing diffuse large-cell lymphoma: A phase II study. *Eur J Natol* 2008; 80: 127-132.
- 49) Pro B. et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma // *Blood*. American Society of Hematology, 2017. Vol. 130, № 25. P. 2709–2717.
- 50) Heidegger S. et al. Combination therapy with brentuximab vedotin and cisplatin/cytarabine in a patient with primarily refractory anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma // *Onco. Targets. Ther.* Dove Medical Press Ltd., 2014. Vol. 7. P. 1123–1127. 54.
- 51) Passerini C.G. et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients // *J. Natl. Cancer Inst.* Oxford University Press, 2014. Vol. 106, № 2.

- 52) O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1182-1189.
- 53) O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol* 2015;33:2492-2499.
- 54) Damaj G, Gressin R., et al. Results from a prospective, open-label phase II trial of Bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013;31:104-110.
- 55) Franck M., Olivier F., et al., A phase 2, multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent Lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial, *Eur J Cancer* 2013 Sep;49(13):2869-76.
- 56) Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing Lasparaginase. *Blood* 2018;129: 2437-2442.
- 57) Chan TSY, Li J, Loong F, et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety. *Ann Hematol* 2018;97: 193-196.
- 58) Evens AM, Advani R, et al Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 10; 31(32):4132-9.
- 59) Olsen E A., et al Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-321.
- 60) Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010;21:860-863.
- 61) Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies. Update on an M.D. Anderson Cancer Center Series. *Cancer* 2004;100:342-349.
- 62) Dummer R, Quaglino P, Becker JC, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol* 2012;30:4091-4097.
- 63) Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006;19:264-271.
- 64) Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4485-4491.

- 65) Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicenter trial. *Lancet* 2017;390:555-566.
- 66) Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:4115-4122.
- 67) Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, et al. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:238-243.
- 68) Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2020;38:20-28.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.