

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
нодальных Т-клеточных лимфом**

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

2014

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

Авторы клинических разделов:

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

Эксперты-патоморфологи:

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

Эксперты-радиологи:

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

Российские консультанты:

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

Европейские консультанты:

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

Эксперты NCCN:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

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

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

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

Оглавление

1. Методология	5
2. Определение и эпидемиология	7
3. Классификация и диагностика	8
3.1. Классификация	8
3.2. Патоморфологические характеристика наиболее распространенных форм ПТКЛ	10
3.3. Обследование, стадирование, прогноз	12
4. Лечение	
4.1. Первая линия терапии	13
4.2. Рецидивы, резистентные формы	15
5. Литература	16

Методология написания рекомендаций

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

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

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

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

Уровни доказательности

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

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

Степень	Градация
А	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
В	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
С	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
Д	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Нодальные Т-клеточные лимфомы

Определение и эпидемиология

Термином периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) обозначают опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и НК-клеток. Эта редкая группа заболеваний характеризуется патобиологической гетерогенностью и составляет около 15% от всех лимфом. Вне зависимости от особенностей своего развития и течения, за редким исключением, это агрессивные лимфомы с плохим прогнозом. Частота встречаемости ПТКЛ составляет <1 случая на 100 000 населения в год. Наиболее полный эпидемиологический анализ ПТКЛ проведен в рамках Международного проекта по Т-клеточным лимфомам, в который включены 22 центра из Северной Америки, Европы и Азии и проанализировано 1 314 ПТКЛ. Наиболее частой нозологической формой является периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная (ПТКЛн) – 25,9% всех ПТКЛ. На втором месте по частоте встречаемости ангиоиммунобластная лимфома (АИЛ) – 18,5%. Диагноз НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип (НК/ТКЛ) установлен в 10,4%, а периферической Т-клеточной лимфомы/лейкоза взрослых (ТЛЛВ) в 9,6% случаев. Следующая по частоте встречаемости

крупноклеточная анапластическая лимфома (АККЛ). На долю ALK+ и ALK- вариантов приходится 6,6 и 5,5%, соответственно. ПТКЛ, ассоциированная с энтеропатией, была диагностирована в 4,7% случаев. Все остальные варианты ПТКЛ составляют не более 2%. ПТКЛ различаются также по географическому распространению. Так ПТКЛн является наиболее частым вариантом в Северной Америке. На Дальнем Востоке первое место по частоте встречаемости у НК/ТКЛ и ТЛЛВ. АККЛ ALK+ чаще всего диагностируется в Северной Америке, в то время как ПТКЛ, ассоциированная с энтеропатией – в Европе (главным образом в Норвегии). АИЛ чаще встречается в Европе, нежели в других географических регионах.

Классификация и диагностика

1. Классификация

В классификации ВОЗ Т/НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания (Т/НК-ЛПЗ) разделены на три основные подгруппы: протекающие с лейкемизацией или диссеминацией, преимущественно экстранодальные или кожные, преимущественно нодальные (таблица 1).

Таблица 1.

Классификация ВОЗ Т/НК-ЛПЗ (2008 г.).

Лейкемизация или диссеминация

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

Хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание*

Агрессивный НК-клеточный лейкоз

Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV-1)

Системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание у детей

Экстранодальные

Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип

Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

Экстранодальные-кожные

Грибовидный микоз

Синдром Сезари

Кожная анапластическая крупноклеточная лимфома

Лимфоматоидный папулез

Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки

*Первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома**

*Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома**

*Первичная кожная из мелких/средних клеток CD4+ Т-клеточная лимфома**

Нодальные

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК+

*Анапластическая крупноклеточная лимфома, АЛК-**

Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная

*новые нозологические формы, представленные в классификации ВОЗ 2008 г.

Выделению новых нозологических форм способствовало детальное изучение патобиологии и прогноза различных Т/НК-ЛПЗ. Так анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) в 55%-85% случаев экспрессирует киназу анапластической лимфомы (ALK), характеризуется хорошим ответом на терапию и благоприятным прогнозом, в отличие от ALK-негативного варианта заболевания. Поэтому в классификации ВОЗ 2008

г. АККЛ представлена двумя отдельными формами, ALK+ и ALK-. Другим примером может служить редкое заболевание, панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки (0.9% от всех ПТКЛ), представленная двумя иммунофенотипическими вариантами $\gamma\delta$ и $\alpha\beta$. Установлено, что 5-ти летняя общая выживаемость при $\alpha\beta$ фенотипе составляет 82%, а при $\gamma\delta$ фенотипе всего 11%. В новой классификации к собственно панникулитоподобной Т-клеточной лимфоме подкожной жировой клетчатки отнесены только случаи с $\alpha\beta$ фенотипом, а $\gamma\delta$ фенотип характеризует новую нозологию - первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома.

2. Патоморфологические характеристика наиболее распространенных форм ПТКЛ

Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная (ПТКЛн)

Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная – это опухоль из Т-клеток мелкого, среднего или крупного размера с преимущественно диффузным типом роста. Она имеет иммунофенотип периферических (посттимических) Т-лимфоцитов. Редкие морфологические варианты (лимфома Леннерта, лимфома Т-зоны, фолликулярный вариант и др.) не имеют определенного клинического значения. Диагноз периферической Т-клеточной лимфомы, неуточненной устанавливается при исключении других Т-клеточных лимфом. Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией Т-клеточных антигенов: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, с признаками абберантности иммунофенотипа (утратой некоторых из них), часть клеток может экспрессировать CD30. Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная чаще имеет иммунофенотип CD4+/CD8-. Вариант CD4-/CD8+ встречается приблизительно в 6-12% случаев, в основном при лимфоме Леннерта.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ)

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – это опухоль из лимфоидных клеток с фенотипом фолликулярных Т-хелперов. Опухоль характеризуется наличием выраженного реактивного компонента: плазмоциты, эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, многочисленные ветвящиеся посткапиллярные венулы, дезорганизованная гиперплазированная сеть фолликулярных дендритных клеток. Опухолевые клетки экспрессируют пан-Т-клеточные маркеры, CD4+ преобладают над CD8+. Возможна утрата какого-либо из пан-Т-клеточных антигенов как проявление aberrантного фенотипа. Варибельное количество опухолевых Т-клеток экспрессирует CD10, BCL6. Наиболее специфичным, но менее чувствительным маркером для данного варианта лимфомы, является антитело к CXCL13. Маркер PD1, характеризующий популяцию активированных/регуляторных Т-клеток, в том числе, фолликулярных Т-клеток-хелперов, более чувствителен, но менее специфичен. Окрашивание с антителами к CD21 и CD23 позволяет выявить сеть фолликулярных дендритных клеток. Крупные В-клетки, инфицированные вирусом Эпштейна-Барр (выявляется с помощью LMP1 и/или EBER), экспрессируют CD20, CD30.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

Анапластическая крупноклеточная лимфома – это опухоль, образованная резко полиморфными атипичными клетками с фенотипом цитотоксических Т-лимфоцитов. Морфологически анапластическая крупноклеточная лимфома представлена тремя основными вариантами: обычным («классическим»), мелкоклеточным, лимфогистиоцитарным.

Ключевым иммунофенотипическим признаком анапластической крупноклеточной лимфомы является экспрессия CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция) и полиморфная/анаплазированная морфология. Опухолевые клетки имеют aberrантный фенотип с утратой некоторых Т-клеточных антигенов. В части случаев не удается доказать Т-клеточный иммунофенотип (так называемые 0-клеточные АККЛ).

Часто обнаруживается экспрессия цитотоксических молекул (TIA-1, Granzyme B, Perforin). Экспрессия CD45 и ЕМА переменна. Выделены две основные формы, имеющие принципиальные клинические и иммунологические отличия: первичная системная АККЛ и первичная кожная АККЛ. Кожная форма АККЛ должна всегда рассматриваться отдельно от системного аналога.

Системная АККЛ разделена на две нозологические формы в зависимости от наличия или отсутствия транслокации с вовлечением гена ALK (2p23) – АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-.

НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип - опухоль аналогом которой считают активированные НК-клетки или цитотоксические Т-лимфоциты. Название «назальный тип» обусловлено частой первичной локализацией опухоли в верхних дыхательных путях (уст: «летальная срединная гранулема»). Опухоль часто поражает кожу, легкие, тонкую кишку, почки. Лимфома характеризуется диффузным ростом, нередко в сочетании с ангиоцентрическим (инфильтрация сосудистой стенки) и ангиодеструктивным (разрушение сосудов) компонентами. Поражение кровеносных сосудов приводит к массивным ишемическим некрозам ткани опухоли. Эти морфологические особенности могут привести к ошибочной диагностике гранулематоза Вегенера. Опухоль характеризуется иммунофенотипом: CD2, сCD3ε +, CD56+/-, TIA-1; отсутствует экспрессия CD4, CD5, CD8, CD16, CD57. Для данной опухоли типична ассоциация с вирусом Эпштейна-Барр, выявление которого настоятельно рекомендуется для диагностики этой лимфомы (EBER).

3. Обследование, стадирование, прогноз

После постановки диагноза пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями.

Установление стадии ПТКЛ проводится по системе Ann Arbor.

Большинство ПТКЛ имеют плохой прогноз. Международный прогностический индекс (МПИ), также как и при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме, применим для разделения больных с ПТКЛ на прогностические группы (таблица 2). МПИ не имеет прогностической значимости при НК/Т клеточной лимфоме, Т-клеточной лимфоме/лейкозе взрослых, Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с энтеропатией, и гепатолиенальной лимфоме.

Таблица 2.

Выживаемость при проведении стандартной химиотерапии, включающей антрациклины.

			5-лет выживаемость в зависимости от количества факторов риска МПИ	
Вариант	5-лет общая выживаемость	5-лет бессобытийная выживаемость	0 - 1	4 - 5
ПТКЛ _H	32%	20%	33%	6%
АИЛ	32%	18%	34%	16%
АККЛ, ALK-	49%	36%	62%	13%
АККЛ, ALK+	70%	60%	80%	25%

Лечение

1. Первая линия терапии

Выбор терапии первой линии зависит от патогистологического варианта ПТКЛ. Схему СНОР нельзя рассматривать как «золотой стандарт» терапии. Наиболее эффективный режим первой линии до сегодняшнего времени не

определен. Попытки интенсификации лечения не дали ожидаемых результатов. Немецкой группой по изучению агрессивных лимфом показано, что включение в схему химиотерапии СНОР этопозида, увеличивает 3-летнюю бессобытийную выживаемость только у больных моложе 60 лет с АККЛ, ALK+ (74,4%-СНОЕР и 51%-СНОР).

У больных моложе 60 лет (за исключением АККЛ, ALK+), в качестве консолидации после проведения первой линии терапии, может быть применена высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). По результатам североевропейского исследования NLG-T-01, аутоТГСК при ПТКЛ (исключены пациенты с АККЛ, ALK+) 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 44%, а общая выживаемость 51%.

При Т/НК-клеточной лимфоме, назальный тип, в случае локального поражения в качестве первого этапа лечения рекомендовано применение лучевой терапии. При проведении лучевой терапии 5-летняя общая выживаемость составляет 83%, а после химиотерапевтического лечения 5 лет переживают только 28% больных.

При IЕ-II E стадиях заболевания возможно три варианта лечения:

- лучевая терапия в самостоятельном варианте – необходимо подводить СОД > 50 Гр в связи с характерной для этого типа опухоли радиорезистентностью, обусловленной тканевой гипоксией;
- одновременная химиолучевая терапия – достаточными дозами являются 45-50 Гр. В исследовании JCOG0211 при одновременной химиолучевой терапии 3 курса DeVIC + 50 Гр показатели 2-летней общей выживаемости составили 78% в сравнении с 45% при одной ЛТ;
- последовательная химиолучевая терапия – достаточные дозы облучения - 45-50 Гр.

У больных распространенными стадиями применение курса полихимиотерапии SMILE позволяет получить общий ответ у 79% больных, при этом 1 год переживают 55% пациентов. Токсичность режима (нейтропения IV степени в 92 %) позволяет его использовать только у молодых больных с удовлетворительным соматическим статусом.

Первая линия терапии ПТКЛ (рекомендации):

АККЛ, ALK+

- ≤ 60 лет СНОЕР-21 [III, C]
- ≥ 60 лет СНОР-21 [II, A]

Все другие варианты ПТКЛ

- ≤ 60 лет режимы химиотерапии на основе СНОР + аутоТГСК в качестве консолидации [III, B]
- ≥ 60 лет СНОР-21 [II, A]
- Терапия в рамках клинических исследований

Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип

- Лучевая терапия при локальном поражении [III, B]
- Курс химиотерапии SMILE у больных ≤ 60 лет с удовлетворительным соматическим статусом [III, B].
- Терапия в рамках клинических исследований

2. Рецидивы, резистентные формы

В настоящее время не существует утвержденного стандарта терапии второй линии. В качестве терапии второй линии могут быть использованы режимы химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина. Например, программа химиотерапии GEM-P позволяет получить ответ в 69% случаев рецидивов и резистентных формах ПТКЛ (полные ремиссии 19%).

Предпочтительно включение больных в клинические исследования. Высокодозная терапия с аутоТГСК может быть использована в случае химиочувствительного рецидива у больных с удовлетворительным соматическим статусом.

При рецидивах и резистентных формах Т/НК-клеточной лимфомы, назальный тип наиболее эффективны режимы химиотерапии на основе L-аспарагиназы (режимы AspMetDex, SMILE).

Литература

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-276
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26:4124-4130
3. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008
4. Поддубная И.В., Пробатова Н.А., Семенова А.А. Анапластическая крупноклеточная лимфома. М.: Медиа Медика, 2010.
5. Salaverria I, Bea S, Lopez-Guillermo A, et al. Genomic profiling reveals different genetic aberrations in systemic ALK-positive and ALK-negative anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2008;140(5):516-526
6. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Цагадаева С.Б., Карпова А.Н. Т-клеточная лимфома назального типа. *Вестник оториноларингологии*. 2010;6:70-72
7. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. Gammadelta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2003;101(9):3407-3412
8. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann Oncol*. 2009;20(4):715-721
9. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116:3418-3425
10. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in previously untreated peripheral T-cell lymphoma: final analysis of a large prospective multicenter study (NLG-T-01). *J Clin Oncol*. 2012 Sep 1;30(25):3093-3099
11. You JY, Chi KH, Yang MH, Chen CC, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol* 2004;15:618-625
12. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4410-4416
13. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood*. 2011;117(6):1834-1839