

# **ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ЛІМФОМ У ДОРΟΣЛИХ**

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

**2013**

**Робоча група з адаптації клінічної настанови**

Седаков І.Є.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Онкологія», головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, професор кафедри онкології Донецького національного медичного університету імені М. Горького, д.м.н., професор (заступник голови робочої групи з клінічних питань)
Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н (заступник голови робочої групи з методології)
Крячок І.А.	Заступник директора з організаційно-наукової роботи, науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку, д.м.н.
Алексик О.М.	Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку
Каднікова Т.В.	Завідувач відділення онкогематології Національного інституту раку
Кущевий Е.В.	Лікар відділення онкогематології Національного інституту раку
Лук'янець О.В.	Лікар-гематолог обласного лікувально-діагностичного гематологічного центру Черкаського обласного онкологічного диспансеру, головний позаштатний гематолог ГУОЗ Черкаської ОДА
Мартинчик А.В.	Молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку
Матюха Л.Ф.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», доцент кафедри загальної практики сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н.
Новак В.Л.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ і НАМН України зі спеціальності «Гематологія і трансфузіологія», директор ДУ «Інституту патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, д.м.н., професор
Новосад О.І.	Науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку
Парамонов В.В.	Головний лікар Черкаського обласного онкологічного диспансеру
Пастушенко Я.В.	Лікар відділення онкогематології Національного інституту раку
Степанішина Я.А.	Лікар відділення онкогематології Національного інституту раку
Ткаченко М.М.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Радіологія», завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, д.м.н., професор

Титоренко І.Б.	Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку
Філоненко К.С.	Молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Степаненко А.В.	Консультант ДП «Державний експертний центр МОЗ України», професор, д.м.н.
Горох Є.Л.	Начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.техн.н.
Шилкіна О.О.	Начальник відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

**Державний експертний центр МОЗ України є членом**  
Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



### **Рецензенти**

Третьяк Н.М.	Завідувач відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор.
Жулкевич І.В.	Професор кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д.м.н.
Сівкович С.О.	Головний позаштатний спеціаліст з гематології Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, д.м.н., професор.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови: червень 2016 року**

## Вступ

### Синтез даних

#### Коментар робочої групи

Аналіз статистичних даних та епідеміологічних досліджень за останні 20 років чітко фіксує невинне зростання рівня захворюваності НХЛ у світі. У США в 2008 р. було діагностовано 66120 нових випадків захворювання на лімфоми, що склало 4-5 % від всіх нових випадків раку. Близько 25000 нових випадків лімфом щорічно діагностується в Росії, що також складає близько 4 % всіх ракових захворювань. Відповідно до даних Українського канцер-реєстру щорічно діагностується близько 2000 випадків захворювання на неходжкінські лімфоми, що складає 1,25 % від усіх нових випадків раку. Летальність до року первинних хворих на неходжкінські лімфоми в Україні складає близько 45 %.

Проблема лікування хворих на лімфоми – одна з найактуальніших у сучасній онкогематології. Прогноз і тривалість життя хворих на лімфоми залежать від морфологічного варіанту пухлини, поширеності процесу, первинної локалізації, факторів прогнозу. 5-річна виживаність хворих на НХЛ в середньому складає 50 – 60 % (від 80 % – при НХЛ низького ступеня злоякісності до 30 % – при НХЛ високого ступеня злоякісності). Існує декілька стандартних методів лікування злоякісних лімфом: хіміотерапія, променева терапія та хірургічне лікування. Основним методом лікування є застосування комбінованої хіміопроменевої терапії. Проте, велика кількість різних хіміотерапевтичних схем, їх недостатня ефективність та незадовільна виживаність пацієнтів на злоякісні лімфоми доводять, що дотепер не визначено оптимальної тактики лікування.

Незважаючи на той факт, що злоякісні лімфоми є однією з найбільш досліджуваних областей онкогематології, залишаються значні прогалини в опублікованих даних, тобто відсутні відповіді на питання, які мають важливе значення для пацієнтів і медичних працівників.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. A National Health and Medical Research Council, Australia. December 2005.** Ця клінічна настанова була обрана робочою групою з адаптації як один із ключових прототипів найкращої медичної практики надання медичної допомоги пацієнтам з лімфомами, що ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв їх оцінки, а саме за допомогою Опитувальника AGREE.

Дану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело з вибору діагностичної та лікувальної тактики при лімфомах у дорослих Певні відхилення можливі, але вони мають бути обґрунтовані відповідним чином – консиліумом спеціалістів на чолі з керівником відділення.

## Зміст

ПРЕАМБУЛА

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ПІДСУМОК НАСТАНОВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ

РОЗДІЛ 1 ПЕРЕДМОВА ТА ВСТУП

РОЗДІЛ 2 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЕТІОЛОГІЯ

2.1 Вступ

2.2 Описова епідеміологія

2.3 Аналітична епідеміологія

2.4 Висновки

2.5 Список літератури

РОЗДІЛ 3 КЛАСИФІКАЦІЯ

3.1 Вступ

3.2 Таксономічна структура

3.3 Затвердження схеми ВООЗ

3.4 Загальні форми лімфом

3.5 Труднощі в класифікації

3.6 Альтернативні класифікації

3.7 Список літератури

РОЗДІЛ 4 ТЕХНІКА БІОПСІЙ ТА ОБРОБКИ ОТРИМАНОЇ ТКАНИНИ

4.1 Перед біопсією

4.2 Типи біопсій

4.3 Транспортування, обробка та розподіл біопсійного матеріалу

4.4 Направлення матеріалу лімфоми

4.5 Список літератури

РОЗДІЛ 5 ІМУНОФЕНОТИПУВАННЯ І ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ

5.1 Імуногістохімія

5.2 Проточна цитометрія

5.3. Прогностичні маркери

5.4 Список літератури

## РОЗДІЛ 6 МОЛЕКУЛЯРНІ І ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – ПРИНЦИПИ

6.1 Вступ

6.2 Методи

6.3 Список літератури

## РОЗДІЛ 7 МОЛЕКУЛЯРНІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ - ДІАГНОСТИЧНІ ЗАСОБИ

7.1 Діагностика на основі визначення клональності В-клітин та ПЛР

7.2 Застосування ПЛР для визначення клональності Т-клітин в діагностичних цілях

7.3. Виявлення та контроль мінімальних залишкових проявів захворювання (ВКМЗПЗ)

7.4 Виявлення хромосомних транслокацій

7.5 Виявлення вірусу за допомогою *in situ* гібридизації

7.6 Стандартизація молекулярних тестів

7.7 Список літератури

## РОЗДІЛ 8 ДІАГНОСТИКА ТА ЗВІТ ПРО ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

8.1 Вступ

8.2 Діагностичні труднощі

8.3 Дії у випадках, важких для діагностики

8.4 Звіт

8.5 Список літератури

## РОЗДІЛ 9 ПІДХІД ДО ПАЦІЄНТА

9.1 Вступ

9.2 Периферична лімфаденопатія

9.4 Спленомегаля

9.5 Зниження ваги

9.6 Лихоманка

9.7 Біопсія

9.8 Встановлення стадії

9.9 Мультидисциплінарне ведення

9.10 Спостереження

9.11 Список літератури

## РОЗДІЛ 10 ХІРУРГІЧНА БІОПСІЯ ПРИ ЛІМФОМАХ

10.1 Список літератури

## РОЗДІЛ 11 ЛІМФОМА ХОДЖКІНА

11.1 Вступ

11.2 Захворюваність лімфомою Ходжкіна в Австралії

11.3 Патогенез і етіологія лімфоми Ходжкіна

11.4 Морфологія лімфоми Ходжкіна

11.5 Клініко – патологічні особливості

11. 6 Прогностичне значення гістологічних підтипів

11.7 Стадія і розповсюдження захворювань

11.8 Первинне обстеження пацієнта

11. 9 Дослідження крові

11.10 Дослідження функції органів

11.11 Процедури для стадіювання

11.12 Оцінка “bulky”

11.13 Клінічні прогностичні індекси

11.14 Принципи лікування лімфоми Ходжкіна

11.15 Інтеграція хіміотерапії та променевої терапії

11.16 Рекомендації з лікування хвороби в залежності від стадії

11.17 Принципи лікування окремих форм лімфоми Ходжкіна

11.18 Список літератури

## РОЗДІЛ 12 ІНДОЛЕНТНІ ЛІМФОМИ

12.1 Вступ

12.2 Епідеміологія

12.3 Стадіювання

12.4 Фолікулярна лімфома

12.5 Лімфома з малих лімфоцитів

12.6 Екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони (MALT)

12.7 В-клітинний моноклональний лімфоцитоз

12.8 Нодальна В-клітинна лімфома із маргінальної зони

12.9 Лімфоплазмоцитарна лімфома (макроглобулінемія Вальденстрема)

12.10 Лімфома маргінальної зони селезінки

12.11 Список літератури

## РОЗДІЛ 13 АГРЕСИВНІ ЛІМФОМИ

13.1 Вступ

13.2 Епідеміологія

13.3 Клінічна картина

13.4 Стадіювання

13.5 Лікування агресивних лімфом

13.6 Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ)

13.7 Лімфома із клітин зони мантиї

13.8 Медіастинальна (тимічна) великоклітинна лімфома

13.9 Лікування агресивних Т-клітинних лімфом

13.10 Анапластична великоклітинна лімфома

13.11 Інші варіанти агресивних Т-клітинних лімфом

13.12 Список літератури

## РОЗДІЛ 14 ЛІМФОМА ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ

14.1 Вступ

14.2 Епідеміологія



14.3 Коментарі щодо діагностики та стадіювання

14.4 Лімфома Беркітта

14.5 Лімфобластна лімфома

14.6 Список літератури

## РОЗДІЛ 16 ЛІМФОМИ, АСОЦІЙОВАНІ З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

16.1 Вступ

16.2 Лімфопроліферативні захворювання (ЛПЗ), асоційовані з первинним імунодефіцитом (ПІД)

16.3 Тактика ведення лімфом, асоційованих з ВІЛ

16.4 Посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання

16.5 Метотрексат-асоційовані лімфопроліферативні розлади

16.6 Список літератури

## РОЗДІЛ 17 ЛІМФОМА ШЛУНКУ

17.1 Вступ

17.2 Підсумок клініко-морфологічних особливостей

17.3 Лімфома асоційована зі слизовими оболонками (MALT)

17.4 ДВВКЛ шлунку

17.5 Список літератури

## РОЗДІЛ 18 ПЕРВИННА ЛІМФОМА ШКІРИ.

18.1.Епідеміологія

18.2. Класифікація

18.3. Система стадіювання

18.4.Первинні Т-клітинні лімфоми шкіри

18.5 Синдром Сезарі

18.6 Первинні шкірні CD30 позитивні Т-клітинні лімфопроліферативні захворювання

18.7 Великоклітинна шкірна Т-CD30 негативна лімфома (класифікація EORTC)

18.8 Підшкірна панікулітподібна Т-клітинна лімфома

18.9 Первинні В-клітинні лімфоми шкіри

18.10 Шкірна екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони, асоційована з лімфоїдною тканиною слизових оболонок (MALT)-тип

18.11 Доповнення

18.12 Список літератури

## РОЗДІЛ 19 ПЕРВИННА ЛІМФОМА МОЗКУ

19.1 Вступ

19.2 Стадіювання

19.3 Загальні коментарі до лікування

19.4 Хірургічний метод

19.5 Променева терапія

19.6 Хіміотерапія

19.7 Токсичність

19.8 Список літератури

## РОЗДІЛ 20 ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ

20.1 Вступ

20.2 Кортикостероїди

20.3 Хіміотерапія в монорежимі

20.4 Біотерапія

20.5 Променева терапія

20.6 Список літератури

## РОЗДІЛ 21 УСКЛАДНЕННЯ ЛІКУВАННЯ

21.1 Вступ

21.2 Безпліддя

21.3 Вторинні пухлини після терапії

21.4 Психосоціальні ефекти лікування лімфоми

21.5 Донорство крові та органів

21.6 Список літератури

## РОЗДІЛ 22 СПІЛКУВАННЯ З ПАЦІЄНТОМ

22.1 Вступ

22.2 Спілкування з пацієнтом

22.3Список літератури

## РОЗДІЛ 23 ХАРЧУВАННЯ, ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ ТА ПСИХОТЕРАПІЯ

23.1 Вступ

23.2 Харчування

23.3 Фізичні вправи

23.4 Роль психотерапії в лікуванні пацієнтів

23.5 Список літератури

## РОЗДІЛ 24 АЛЬТЕРНАТИВНА ТА НЕТРАДИЦІЙНА ТЕРАПІЯ

24.1 Вступ

24.2 Остані тенденції та соціально-демографічні фактори

24.3 Підтвердження альтернативних та нетрадиційних методів

24.4 Обговорення альтернативних та нетрадиційних методів терапії з пацієнтом

24.5 Список літератури

## РОЗДІЛ 26 ОСТАННІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ВПЛИВ АНТИ-CD20 МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ НА ЛІКУВАННЯ ЛІМФОМ

26.1 Вступ – ритуксимаб

26.2 Лімфоми низького ступеня злоякісності - нові показання до застосування ритуксимабу

26.3 Дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома є новим показом до застосування ритуксимабу

### **Додатки**

Додаток 1. Процес розробки настанов

Додаток 2. Глосарій

Додаток 3. Таблиці, розроблені робочою групою

Додаток 4. Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування

Додаток 5. Таблиця доказів результатів застосування хіміотерапії за даними літературних джерел до розділу 11 *(складено робочою групою)*

Додаток 6. Таблиця доказів результатів застосування хіміотерапії за даними літературних джерел до розділу 14 (*складено робочою групою*)

Додаток 7. Таблиця доказів результатів застосування хіміотерапії при лікуванні деяких видів лімфом за даними літературних джерел (*складено робочою групою*)

## **Таблиці**

Таблиця 2.1 Стандартизована за віком середня річна захворюваність (світова) на 100 000 населення на лімфому і лімфому Ходжкіна в окремих країнах та регіонах за період 1993–1997 рр.

Таблиця 3.1 Класифікація лімфом ВООЗ

Таблиця 5.1. Діагностика хронічних лімфопрліферативних захворювань із зрілих клітин

Таблиця 5.2. Індолентні В-клітинні лімфоми: особливості імунофенотипу

Таблиця 7.1 Поширені хромосомні транслокації неходжкінських лімфом

Таблиця 11.1 Клінічна класифікація Ann Arbor

Таблиця 12.1 Оpubліковані дослідження пацієнтів з лімфомою I-IIст, які отримали променеву терапію на уражені ділянки

Таблиця 12.2 Результати рандомізованих досліджень поєднання променевої та хіміотерапії при індолентних лімфомах

Таблиця 13.1 Міжнародний Прогностичний Індекс

Таблиця 14.1 Результати лікування у дорослих лімфоми Беркітта

Таблиця 14.2. Результати ГЛЛ-подібних режимів у дорослих пацієнтів з Т-лімфобластною лімфомою

Таблиця 14.3 Результати ВДХТ з АТГСК у дорослих пацієнтів з Т-лімфобластною лімфомою у першій ремісії

Таблиця 14.4 Результати аlogenної трансплантації кісткового мозку у дорослих з Т-лімфобластною лімфомою у першій ремісії

Таблиця 16.1 Рандомізовані дослідження хіміотерапії для пацієнтів з ВІЛ-асоційованою лімфомою

Таблиця 17.1 Стадіювання MALT лімфоми шлунку: порівняння різних систем студіювання

Таблиця 18.1 Класифікація Т-клітинних лімфом шкіри

Таблиця 18.2 TNM класифікація грибоподібного мікозу/синдрому Сезарі

Таблиця 18.3. Класифікація стадій грибоподібного мікозу/ синдрому Сезарі

Таблиця 18.4 ВООЗ класифікація: зрілі Т-клітинні неоплазми, шкірний тип: варіанти і підтипи

Таблиця 21.1 Ризик розвитку вторинної пухлини у пацієнтів з пролікованою первинною пухлиною

Таблиця 21.2 Відносний ризик розвитку раку сечового міхура при збільшенні дози циклофосфаміду

### **Малюнки**

Малюнок 8.1 Атипова лімфоїдна гіперплазія

Малюнок 22.1 Що має знати пацієнт?

## **ПРЕАМБУЛА**

Ця клінічна настанова визначає моделі стратегій ведення злоякісних лімфом. В ній послідовно викладені питання складних діагностичних процедур і стадіювання, визначення терапевтичних цілей та поєднання комплексного підходу до лікування.

Ця настанова підкреслює необхідність відповідних методів біопсії для встановлення правильного діагнозу та підтипу згідно ВООЗ класифікації. Технічний прогрес, особливо в галузі молекулярної біології, сприятиме подальшому уточненню діагнозу і визначенню прогнозу. Ці досягнення дозволять лікуванню бути більш індивідуальним. У всіх видах діагностики лімфом використання відповідних радіологічних методів надалі поліпшить прогноз та вибір тактики лікування. Нові дані про ПЕТ-сканування мають додаткову перспективу.

Лікування усього спектру лімфом вимагає ретельного розгляду інтеграції хіміотерапії та/або променевої терапії. Використання біологічних препаратів (моноклональних антитіл і факторів росту) у поєднанні з хіміотерапією передбачає покращення результатів лікування. Залучення пацієнтів у відповідні клінічні дослідження рекомендується для покращення доказової бази.

Діагностичні процедури та стадіювання визначають метод лікування або з лікувальною, або з паліативною метою залежно від підтипу і стадії лімфоми. Клінічна настанова підкреслює необхідність створення мультидисциплінарної команди для ведення пацієнта від моменту встановлення діагнозу до складного, іноді важкого, лікування.

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

CGH	– геномна гібридизація
EORTC	– European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Європейська організація дослідження та лікування раку
FISH	– флуоресцентна гібридизація in situ
FLIC	– функціональний індекс життя при раку
GLSG	– німецька дослідницька група з вивчення лімфом низького ступеню злоякісності
HLA	– Human Leucocyte Antigens, лейкоцитарні антигени людини
IL	– інтерлейкін
IPI	– міжнародний прогностичний індекс
LOH	– аналіз втрати гетерозиготності
M - FISH	– мультикольорове FISH
MALT	– лімфома - лімфома асоційована зі слизовими оболонками
PUVA	– фототерапія з псораленом плюс ультрафіолетове А випромінювання
SKY	– спектральне каріотипування
TCR	– Т-клітинний рецептор
TSEB	– тотальний вплив на шкіру пучком електронів
UVB	– ультрафіолетове В - випромінювання
WHO	– World Health Organization, Всесвітня організація охорони здоров'я
ZAP	– Z-асоційований протеїн
ABKJL	– анапластична великоклітинна лімфома
ATCK	– аутологічна трансплантація стовбурових клітин
ВААРТ	– високоактивна антиретровірусна терапія
ВДХТ	– високодозова хіміотерапія
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ВКМЗПЗ	– виявлення та контроль мінімальних залишкових проявів захворювання
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	– відносний ризик
ГЕ	– гематоксилін - еозин
ГЛЛ	– гостра лімфобластна лейкемія
ГМ	– грибовидний мікоз
ГНЛЛ	– гостра нелімфобластна лейкемія
ГнРГ	– гонадотропін рилізінг гормон
ДВВКЛ	– дифузна В - великоклітинна лімфома
ЕБВ	– Епштейн - Барра вірус
ЕКФ	– екстракорпоральний фотофорез
ЕУЗД	– ендоскопічне ультразвукове дослідження
ЗВ	– загальна виживаність

ЗГТ	– замісна гормонотерапія
ІМ	– інфекційний мононуклеоз
КС	– клітини Сезарі
КТ	– комп'ютерна томографія
ЛКЦФ	– лімфома із клітин фолікулярних центрів
ЛБ	– лімфома Беркітта
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛП	– лімфоматозний папульоз
ЛКМЗ	– лімфома із клітин мантийної зони
ЛМЗ	– первинна шкірна лімфома маргінальної зони
ЛПЗ	– лімфопроліферативні захворювання
ЛПЛБ	– лімфоми, подібні до лімфоми Беркітта
ЛХ	– лімфома Ходжкіна
ЛХЗК	– лімфома Ходжкіна , змішано - клітинний варіант
ЛХЗЛ	– лімфома Ходжкіна , варіант збагачений лімфоцитами
ЛХЛП	– лімфома Ходжкіна , варіант лімфоїдної переваги
ЛХНС	– лімфома Ходжкіна , варіант нодуляного склерозу
МВВКЛ	– медіастинальна В - великоклітинна лімфома
МПІ	– міжнародний прогностичний індекс
МРХ	– мінімальна резидуальна хвороба
МРХВМ	– моніторинг мінімальної резидуальної хвороби
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
НХЛ	– неходжкінська лімфома
ОГК	– органи грудної клітини
ОМТ	– органи малого тазу
ОЧП	– органи черевної порожнини
ПБ	– пункційна біопсія
ПВ	– повна відповідь
ПВКЛШ	– первинна В- клітинна лімфома шкіри
ПЕЛ	– первинна еффузійна лімфома
ПІД	– первинний імунодефіцит
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПЛСО	– первинна лімфома серозних оболонок
ПЛЦНС	– первинна лімфома ЦНС
ПТ	– променева терапія
ПТЛПЗ	– променева терапія лімфопроліферативних захворювань
ПТЛР	– пост трансплантаційні лімфопроліферативні розлади
РТПХ	– реакція трансплантат проти хазяїна
СБ	– Саузерн-блоттинг



СНІД	– синдром набутого імунодефіциту людини
СС	– синдром Сезарі
ТГА	– тонкогolkова аспіраційна біопсія
ТГСК	– трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТКЛШ	–Т - клітинна лімфома шкіри
ТКР	– Т - клітинний рецептор
Т-ЛЛ	– Т клітинна лімфоїдні лейкоз
ТНСК	– трансплантація немієлоаблятивних стовбурових клітин
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФЛ	– фолікулярна лімфома
ФЦ	– лімфома фолікулярних центрів
ЦНС	– центральна нервова система
ЧВ	– часткова відповідь
ШАВКЛ	– первинна анапластична В - клітинна лімфома шкіри

## Підсумок настанов та рекомендацій

Настанови та ключові моменти	НХЛ		ЛХ	
	Рівень доказовості	Посилання	Рівень доказовості	Посилання
<b>Розділ 2 – Епідеміологія та етіологія</b>				
<b>Настанови: Ризик імунодефіциту</b>				
Пригнічення імунітету після трансплантації органів є сильним фактором ризику лімфоми і слабким фактором ризику лімфоми Ходжкіна.	III-2	26	III-2	27
Суттєвим фактором ризику є імунодефіцит внаслідок інфікування ВІЛ/СНІД.	III-2	28	III-2	29
Сильним фактором ризику є спадковий імунодефіцит.	IV	30	IV	2
Помірним фактором ризику є набуті аутоімунні хвороби.	III-2	31	III-2	31
<b>Настанови: Ризик інфікування</b>				
Інфікування вірусом Епштейн-Барра є слабким фактором ризику у загальній популяції, але для пацієнтів з імунодефіцитом це значний фактор ризику лімфоми та лімфоми Ходжкіна.	III-2	33	III-2	42
Інфікування Хелікобактер пілорі ( <i>H. pylori</i> ) є помірним фактором ризику лімфоми шлунку.	III-2	43	-	
Інфікування Т-лімфотропним вірусом людини типу 1 (HTLV-1) є помірним фактором ризику Т-клітинного лейкозу/лімфоми дорослих (ТЛД)	IV	33	-	
Інфікування вірусом герпесу людини 8-го типу (HHV8) є помірним фактором ризику первинної ефузійної лімфоми (ПЕЛ)	IV	44	-	
Заходи, що сприяють затриманій експозиції дитячими інфекціями є помірним фактором ризику лімфоми Ходжкіна.	-		III-2	2
<b>Настанови: Професійний ризик</b>				
Вплив пестицидів та гербіцидів є слабким фактором ризику лімфоми.	III-2	61	-	
Заняття сільським господарством є слабким фактором ризику	III-2	62	III-2	63
Робота в деревообробній промисловості є помірним фактором ризику лімфоми Ходжкіна.	-		III-2	64
<b>Настанови: Ризик медичних проблем та супутньої захворюваності</b>				
Апендетомія в дитячому віці є помірним фактором ризику лімфоми.	III-2	73	-	
Рак шкіри є суттєвим фактором ризику лімфоми.	III-2	20	-	
Діабет є слабким фактором ризику лімфоми.	III-2	74	-	

Настанови та ключові моменти	НХЛ		ЛХ	
	Рівень доказовості	Посилання	Рівень доказовості	Посилання
Туберкульоз є помірним фактором ризику лімфоми.	III-2	75	-	
Інфекційний мононуклеоз є помірним фактором ризику лімфоми Ходжкіна.	-		III-2	2
<b>Настанови: Пов'язані із способом життя ризику</b> Тютюнопаління подвоює ризик фолікулярної лімфоми та лімфоми Ходжкіна.	III-2	84	III-2	82
Прийом вітамінних харчових добавок не впливає на ризик лімфоми.	III-2	55	-	

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<b>Розділ 3 – Класифікація</b> <b>Ключове положення</b> Класифікація гемобластозів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) є міжнародно визнаною і повинна бути основою для класифікації, діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань.		
<b>Розділ 4 – Техніка біопсії та обробки отриманої тканини</b> <b>Ключові положення</b> Представлена мінімальна кількість інформації, яку слід включити в форму запиту. Рекомендовано розвивати цю специфічну гістопатологічну форму запиту, що включає інформацію з секції 4.1.2. та застосовувати її загалом в онкології.  Тонкоголкова аспіраційна (ТГА) біопсія не повинна застосовуватись для постановки остаточного діагнозу або типування лімфом, для чого основною залишається ексцизійна біопсія.		
<b>Настанова: Тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТГА)</b> ТГА є біопсійним дослідженням вибіру в первинному сортуванні можливих лімфаматозних уражень яке повинно супроводжуватись проточною цитометрією. <sup>1,6-8</sup>	IV	9-17
<b>Ключове положення</b> Для оптимізації виконання ТГА біопсії бажано, щоб цитопатолог або цитолог був присутній при виконанні процедури для оцінки адекватності біопсії, зробив мазок для оптимальної морфології та допомігав в сортування зразку.		
<b>Настанова: Біопсія для остаточної діагностики</b> Біопсія тканини (на відміну від ТГА ) має важливе значення для первинної діагностики, визначення підтипів і клінічного ведення	IV	7, 10, 13, 15, 27-29

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
лімфоми.		
<p><b>Ключові положення:</b></p> <p>Є загально визнаним, що у виключних випадках, коли клінічні обставини не дозволяють виконати біопсію тканини, допустимо перейти до лікування з меншою точністю постановки діагнозу.</p> <p>При поверхневій лімфоденопатії, за можливості хірургічної біопсії, пункційна біопсія має невелике значення для первинного діагнозу лімфоми. ТГА є оптимальним методом для сортування, а ексцізійна біопсія є методом вибору для встановлення остаточного діагнозу.</p> <p>За відсутності значного рівня доказів протилежного, найкращою є біопсія голкою товщиною 18 G або 16 G</p> <p>Пункційна біопсія виконується при підозрі діагнозу лімфоми та повинна супроводжуватись тонкоголковою біопсією для отримання матеріалу для проточної цитометрії.</p>		
<p><b>Настанова: Вимоги для дослідження кісткового мозку</b></p> <p>Дослідження кісткового мозку не рекомендовано для первинної діагностики та специфічного типування лімфом, за винятком спеціальних обставин</p>	IV	40–42
<p><b>Настанова: Діагностика лімфатичних вузлів – «золотий стандарт»</b></p> <p>Гістологічні препарати, що пройшли формалінову фіксацію, та спирт-парафінову проводку залишаються «золотим» стандартом для діагностики лімфатичних вузлів та є пріоритетом при розподілі матеріалу.</p>	IV	53
<p><b>Розділ 6 - Молекулярна техніка</b></p> <p><b>Ключове положення</b></p> <p>Молекулярні дослідження необхідно проводити у лабораторіях, що пройшли акредитацію та беруть участь у програмах забезпечення належної якості. Результати повинні корелювати з клінічними, морфологічними, імунофенотиповими та іншими лабораторними даними і не повинні бути від них ізольовані.</p>		
<p><b>Настанова: Дослідження – забезпечення якості</b></p> <p>Протоколи для Суаузерн-блоттінгу мають бути оптимізовані у кожній лабораторії. Щонайменше три інформативних рестриктивних ензими слід використовувати для кожного дослідження</p>	IV	9-12
<p><b>Настанова: Оцінка – клональності</b></p> <p>Інтерпретація даних Суаузерн-блоттінгу і оцінка клональності повинна проводитися згідно широко прийнятим настановам</p>	IV	11, 12, 14
<p><b>Настанова: Метод вибору для молекулярної діагностики</b></p> <p>Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є методом вибору першої лінії молекулярної діагностики лімфом.</p>	IV	3, 15-19

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p><b>Настанови: Дослідження забезпечення якості</b></p> <p>Метод ПЛР має бути оптимізований у кожній лабораторії згідно прийнятими настановами щодо проведення та інтерпретації результатів з урахуванням чутливості та обмежень кожного дослідження.</p> <p>Новий автоматизований аналіз, у тому числі мультиплексний аналіз з використанням сучасних наборів праймерів потребує повторної оцінки чутливості тесту та його специфічності.</p> <p>Метод ПЛР повинен проводитися з використанням певної кількості цільової ДНК для запобігання неправильній інтерпретації моноклональності, що виникають у результаті селективної ампліфікації олігоклонів у зразках, що містять невелику кількість лімфоцитів.</p> <p>Якщо є певні сумніви щодо оцінки моноклональності, ПЛР необхідно повторити, щоб переконатися, що клон є відтворюваним</p>	<p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p>	<p>14, 20, 21</p> <p>22-26</p> <p>20, 27, 28</p> <p>3, 29-31</p>
<p><b>Розділ 7 – Молекулярні та цитогенетичні дослідження – діагностичне застосування</b></p> <p><b>Настанови: Інтерпретація результатів аналізу</b></p> <p>Результати ПЛР при дослідженні клональності IgH мають:</p> <p>(i) інтерпретуватися в контексті детальних відомостей про природу виконаного аналізу, його якісну та аналітичну чутливість, а також його прогностичну цінність;</p> <p>(ii) враховувати, що найбільш поширений CDR3 аналіз з використанням консенсусних затравок характеризується значною частотою хибно негативних результатів, особливо в фолікулярній приграничній зоні та дифузних лімфомах з великих В-клітин</p> <p>В якості основного способу визначення Т-клітинної клональності рекомендовано ПЛР-аналіз реаранжувань генів TCR<math>\gamma</math>.</p> <p>Результати мають інтерпретуватися в контексті детальних відомостей про якісну та аналітичну чутливість із врахуванням прогностичної цінності аналізу</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>	<p>2–7</p> <p>7, 10–19</p>
<p><b>Настанова</b></p> <p>«Методами вибору» виявлення t(14;18)(q32;q21) є FISH або ПЛР аналізу.</p>	<p>IV</p>	<p>32, 34–38</p>
<p><b>Настанова</b></p> <p>Рекомендованим способом підтвердження діагнозу лімфоми клітин мантийної зони є імуофарбування на білок цикліну D1</p> <p>Найбільш чутливим способом демонстрації t(11;14)(q13;q32) є FISH методики (за можливості їх застосування).</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>	<p>45–49</p> <p>36, 37, 43–46</p>
<p><b>Настанова: Імунофенотипування – анапластична великоклітинна лімфома</b></p> <p>Рекомендованим тестом для виявлення ALK та анапластичної великоклітинної лімфоми Т/нуль-клітинного типу є імуофарбування на експресію білку ALK.</p>	<p>IV</p>	<p>50-52</p>

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p><b>Розділ 8 – Діагностика та звіт про лімфопрліферативне захворювання</b></p> <p><b>Ключові положення</b></p> <p>Щоб звести до мінімуму затримку в діагностиці та недоліки зразків тканин в діагностично важких випадках доцільно направляти матеріал до патолога, який є членом багатопрофільної команди в клініці, де пацієнт буде проходити лікування.</p> <p>Конспективний підхід до звітності рекомендується в міру можливості.</p>		
<p><b>Розділ 9 – Підхід до пацієнта</b></p> <p><b>Настанова: Індикатор-результат біопсії периферичних лімфатичних вузлів</b></p> <p>Показання до біопсії лімфатичних вузлів: вік старше 40 років, надключична локалізація, діаметр лімфовузлів більше 2,25 см, щільність, безболісність.</p>	III	1-4
<p><b>Настанова: Тонкоголкова аспіраційна біопсія</b></p> <p>Тонкоголкова біопсія - як правило метод вибору припервинному сортуванні периферичної лімфоаденопатії. Даний метод повинен супроводжуватись проточною цитометрією.</p>	IV	5-13
<p><b>Настанова: Остаточна біопсія</b></p> <p>Ексцизійна біопсія лімфатичних вузлів має велике значення для первинної діагностики, виділенні підтипів та виборі тактики при лімфомах, що клінічно проявляються периферичною лімфоаденопатією</p>	IV	6, 9, 11, 15-18
<p><b>Настанова: Індикатор - мінімум досліджень до біопсії</b></p> <p>Загальний аналіз крові та рентген ОГК повинні виконуватись до біопсії</p>	IV	24
<p><b>Настанова: Експерт гематопатолог для оптимальної діагностики</b></p> <p>Зразки біопсійного матеріалу повинні бути розглянуті патологом, який є визнаним експертом в області онкогематології</p>	III	14, 20, 21
<p><b>Настанова: Найкраща тактика - мультидисциплінарне ведення</b></p> <p>Ведення пацієнта повинно здійснюватись в мультидисциплінарній клініці</p>	IV	24, 25
<p><b>Розділ 10 – Хірургічна біопсія при лімфомах</b></p> <p><b>Настанова: Хірургічна біопсія</b></p> <p>Хірургічна біопсія повинна виконуватись в найбільш клінічно значущому місці. Хірург повинен намагатись видалити лімфатичний вузол не пошкодженим</p>	IV	1

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
При виконанні інцизійної біопсії травматизація структури лімфатичного вузла повинна бути зведена до мінімуму	IV	2
Відповідні лабораторії повинні бути проінформовані попередньо, зразки повинні доставлятися свіжі і швидко	IV	1,2
<b>Розділ 11 – Лімфома Ходжкіна</b>		
<b>Настанова: Процес стадіювання</b>		
Всі пацієнти повинні пройти КТ, принаймні шиї, органів грудної порожнини, черевної порожнини, малого тазу.	IV	21, 22
Біопсія кісткового мозку рекомендується принаймні в випадках зі стадією > ПА	IV	23
ФДГ-ПЕТ або, якщо немає можливості, сканування з галієм, рекомендуються як методи дослідження у всіх випадках. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) інформативніше дослідження з галієм.	IV	24-27
<b>Настанова: Підхід до лікування</b>		
На ранніх стадіях лімфоми Ходжкіна повинна бути розділена на сприятливі і несприятливі групи та лікування повинно призначатися з урахуванням групи ризику.	II	66
Всі підгрупи ранніх стадій лімфоми Ходжкіна повинні лікуватися режимом променевої терапії, який охоплює селезінку, наддіафрагмальні та парааортальні лімфатичні вузли, або субтотальне опромінення	I	34
<b>Настанови: Лімфома Ходжкіна (сприятливого прогнозу) – хіміопроменеве лікування</b>		
Ранні стадії лімфоми Ходжкіна з кращими характеристиками, повинні лікуватися поєднанням променевої терапії і системної хіміотерапії.	II	34
Хіміотерапія повинна складатися з чотирьох циклів ABVD (Ця рекомендація може змінитися після завершення поточних досліджень по використанню двох або трьох циклів ABVD плюс променева терапія).	II	74
Променева терапія повинна призначатися на усі залучені в процес на момент постановки діагнозу лімфатичні вузли.	II	34
<b>Настанови: Лімфома Ходжкіна (несприятлива група)- хіміо- та променева терапія</b>		
Ранні стадії ЛХ з несприятливими характеристиками повинні лікуватися поєднанням променевої терапії і системної хіміотерапії	II	75, 76
Хіміотерапія повинна складатися з шести циклів ABVD	II	75, 76
Призначається променева терапія на всі вогнища, які були залучені в патологічний процес на момент встановлення діагнозу.	II	75, 76
<b>Настанова: Поширені стадії захворювання</b>		
Хіміотерапія повинна бути використана для всіх пацієнтів з пізніми стадіями лімфоми Ходжкіна.	III	78, 79

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p><b>Настанова: Поширені стадії – режими хіміотерапії</b></p> <p>Хіміотерапія ABVD рекомендується в якості стандартної хіміотерапії для розповсюджених стадій лімфоми Ходжкіна для пацієнтів з міжнародним прогностичним індексом &lt; 4.</p> <p>ABVD краще альтернативного MOPP / ABVD або MOPP / ABV через зниження токсичності.</p> <p>Слід призначати як мінімум шість циклів хіміотерапії.</p> <p>Мінімум ще два курси хіміотерапії слід проводити після досягнення повної відповіді</p>	<p>II-IV</p> <p>II</p> <p>IV</p> <p>IV</p>	<p>64, 65</p> <p>64, 65</p> <p>65, 66</p> <p>64, 65</p>
<p><b>Настанова: Прогностична оцінка – використання стовбурових клітин</b></p> <p>Схема BEACOPP (стандартний) повинна розглядатися у пацієнтів молодше 65 років з поширеними стадіями лімфоми Ходжкіна та прогностичним фактором &gt; 4.</p> <p>Не існує групи пацієнтів, які можуть бути визначені перспективно, щоб рекомендувати високодозову хіміотерапію та трансплантацію стовбурових клітин для попередження рецидива у пацієнтів в якості основного лікування.</p>	<p>II</p> <p>IV</p>	<p>80</p> <p>82</p>
<p><b>Настанова: Лімфома Ходжкіна оптимальний об'єм променевої терапії</b></p> <p>Променева терапія не рекомендується після сучасної хіміотерапії як традиційне лікування необ'ємних вогнищ в поширених стадіях ЛХ, які досягли повної відповіді.</p> <p>В об'ємних вогнищах та у вогнищах, в яких не досягнуто повної відповіді після хіміотерапії, променева терапія може поліпшити виживаність без прогресії в поширених стадіях ЛХ.</p>	<p>II</p> <p>II</p>	<p>85</p> <p>83, 84</p>
<p><b>Настанова: Лімфома Ходжкіна - з об'ємними масами середостіння</b></p> <p>Консолідуєча променева терапія рекомендується після хіміотерапії у хворих з об'ємними масами середостіння.</p> <p>Слід призначати як мінімум шість циклів хіміотерапії</p>	<p>IV</p> <p>II</p>	<p>83</p> <p>83, 84</p>
<p><b>Настанова: Лімфома Ходжкіна нодулярний варіант з переважанням лімфоцитів</b></p> <p>Для стадії I-IIA повинна розглядатися променева терапія</p> <p>Променева терапія призначається для стадії IA з відсутністю великих пухлинних мас</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>	<p>86, 89</p> <p>86, 89</p>
<p><b>Настанови: Лімфома Ходжкіна - КТ та ПЕТ</b></p> <p>Функціональна візуалізація рекомендується на додаток до КТ, з метою оцінки остаточної відповіді на лікування.</p> <p>ПЕТ, а не галій-сканування рекомендується для оцінки відповіді після лікування лімфоми Ходжкіна.</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>	<p>26, 32 105, 110</p> <p>25, 110, 111</p>
<p><b>Настанова: Первинно-рефрактерна лімфома Ходжкіна</b></p>		



Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
Пацієнти з первинно-рефрактерною формою лімфоми Ходжкіна можуть бути виліковані високодозовою хіміотерапією з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин.	IV	126
<p><b>Ключове положення:</b></p> <p>Біопсія рекомендується для підтвердження рецидиву у всіх випадках.</p>		
<p><b>Розділ 12 - Індолентні лімфоми</b></p> <p><b>Настанови: Стадіювання перед початком променевої терапії</b></p> <p>До початку променевої терапії пацієнти з “індолентними” лімфомами клінічною стадією I-III, підлягають функціональній візуалізації методом ПЕТ або сканування з талієм.</p> <p>До початку променевої терапії пацієнти з “індолентними” лімфомами клінічною стадією I-III, необхідне ретельне вивчення кількох зрізів біопсійних зразків кісткового мозку <math>\geq 2,0</math> см в довжину.</p>	<p>III</p> <p>III</p>	<p>8, 9</p> <p>5, 6</p>
<p><b>Настанови: Стадіювання – оптимальне лікування</b></p> <p>Лікування дорослих хворих з клінічною стадією I або II «індолентної» фолікулярної лімфоми повинно включати променеву терапію на уражені зони 30-36 Гр.</p> <p>Пацієнти зі стадією I «індолентної» фолікулярної лімфоми у яких без сумнівів не залишиться вогнищ ураження після діагностичної біопсії та мають очікувану тривалість життя менш 5 років, можуть знаходитись під спостереженням без подальшої терапії.</p> <p>Комбіноване лікування з променевою терапією на уражені зони та хіміотерапія на основі алкілюючих агентів є вибором терапії для дорослих пацієнтів з клінічною стадією I або II «індолентної» фолікулярної лімфоми</p>	<p>III</p> <p>IV</p> <p>III</p>	<p>12</p> <p>21</p> <p>26</p>
<p><b>Настанова: Опромінення лімфатичних вузлів – гемопоетичні клітини-попередники</b></p> <p>Крупнопольна променева терапія всієї лімфатичної системи повинна розглядатись для пацієнтів з III стадією захворювання після ретельної та повної діагностики.</p>	III	35
<p><b>Ключове положення:</b></p> <p>Збір та зберігання аутологічних кровотворних клітин-попередників повинні бути розглянуті до початку променевої терапії на кістки тазу</p>		
<p><b>Настанова: Обчислення та документування за FLIPI індолентних лімфом</b></p> <p>На момент встановлення діагнозу, фактори, що складають міжнародний прогностичний індекс (FLIPI) для фолікулярної лімфоми повинні бути зареєстровані у всіх пацієнтів.</p>	IV	39
<p><b>Ключове положення</b></p>		

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
Всім пацієнтам з симптомами захворювання на пізніх стадіях фолікулярної лімфоми повинно бути запропоновано лікування.		
<p><b>Настанови: Індолентні лімфоми – критерії підходу «спостерігати і очікувати»</b></p> <p>Підхід «спостерігати і очікувати» може застосовуватися замість терапії першої лінії у пацієнтів з пізніми стадіями фолікулярної лімфоми, регулярний моніторинг і активне спостереження за захворюваннями до прогресії є обов’язковим.</p> <p>Пацієнтам, які спочатку підлягали підходу «спостерігати і очікувати» і у яких з’явилися симптоми хвороби, або прогресія хвороби, слід розпочинати терапію.</p> <p>Безсимптомним пацієнтам, які не відповідають критеріям для “індолентної” фолікулярної лімфоми згідно з критеріями оцінки, слід починати лікування на момент встановлення діагнозу.</p>	<p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p>	<p>42</p> <p>42</p> <p>42, 43</p>
<p><b>Настанови: Терапія пізніх стадій фолікулярної лімфоми</b></p> <p>Монотерапія алкілюючими агентами з або без кортикостероїдів є опцією лікування пацієнтів з пізніми стадіями фолікулярної лімфоми.</p> <p>Комбінація режимів хіміотерапії (наприклад, CVP або CHOP) може бути використана для забезпечення меншої тривалості лікування або необхідності у більш швидкій відповіді на терапію, хоча ці схеми, не завжди пов’язані з довгостроковим поліпшення якості та тривалості відповіді або загальною виживаністю.</p>	<p>II</p> <p>II</p>	<p>42, 46, 47, 49, 51</p> <p>46, 47, 49, 51</p>
<p><b>Настанова: Індолентні лімфоми – відповідь на терапію при пізніх стадіях та променева терапія (клінічні дослідження)</b></p> <p>Якщо у пацієнтів з пізніми стадіями фолікулярної лімфоми досягнута відповідь на початкову терапію, опромінення збільшених лімфатичних вузлів (велика пухлинна маса до початку лікування) не рекомендується поза клінічними випробуваннями.</p>	<p>II</p>	<p>48</p>
<p><b>Настанова: «Агресивне» лікування</b></p> <p>Наявність додаткових даних досліджень III фази, де мотивовані і проінформовані пацієнти повністю усвідомлюють перспективність, але відсутність доказів щодо даних про потенційну загальну виживаність при агресивних підходах до лікування в першій лінії і побажали лікуватися згідно цього підходу. Досягнення максимальної циторедукції (на основі молекулярної оцінки мінімальної залишкової хвороби) за допомогою терапії першої лінії є доцільною у окремих випадках.</p>	<p>II</p>	<p>60–64</p>
<p><b>Настанова: Критерії для терапії інтерфероном</b></p> <p>Використання підтримуючої терапії інтерфероном-α у після антрациклін-вмісних курсів терапії першої лінії (наприклад, CHOP) може застосовуватися в окремих випадках.</p>	<p>II</p>	<p>55, 53, 73</p>
<p><b>Настанова: Рецидив захворювання і флударабін</b></p> <p>Якщо пацієнти отримали алкілюючі агенти в терапії першої лінії і</p>	<p>II</p>	<p>76</p>

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
при рецидиві необхідне проведення системної хіміотерапії, слід розглядати терапію з флударабіном		
<p><b>Настанова: Терапія рецидиву фолікулярної лімфоми</b></p> <p>У пацієнтів з рецидивом фолікулярної лімфоми додавання ритуксимабу до флударабіну-комбінованої хіміотерапії пов'язано з поліпшенням результатів, включаючи покращення загальної виживанності.</p>	II	65
<p><b>Настанова: Критерії радіоімунотерапії</b></p> <p>Для пацієнтів, які відповідають певним критеріям (зокрема, &lt;25% інфільтрація кісткового мозку), використання радіоімунотерапії пов'язано з високим показником контролю захворювання, тому їй слід надавати перевагу перед монотерапією ритуксимабом.</p>	II	77
<p><b>Ключове положення</b></p> <p>При можливості безпечного виконання повторна біопсія домінуючих або клінічно підозрілих вогнищ уражень має бути проведена у пацієнтів з рецидивом або резистентною фолікулярною лімфомою з метою виключення можливої гістологічної трансформації в агресивну лімфому.</p>		
<p><b>Настанова: Індолентні лімфоми -показання до ауто ТГСК</b></p> <p>Ауто ТГСК може бути проведена пацієнтам, у яких не отримано відповіді принаймні на один хіміотерапевтичний режим.</p> <p>Використання ауто-ТГСК в рамках терапії першої лінії залишається суперечливим питанням.</p>	II  III, IV	83  84, 85
<p><b>Настанови: Індолентні лімфоми – показання до аллогенної ТГСК та ТНСК</b></p> <p>Звичайна родинна алогенна ТГСК повинна бути запропонована молодим пацієнтам з поганим прогнозом фолікулярної лімфоми, які не мають суттєвих супутніх захворювань.</p> <p>ТНСК може розглядатися для пацієнтів з поганим прогнозом фолікулярної лімфоми, але оптимально слід проводити у рамках затверджених клінічних досліджень.</p>	IV  III, IV	86–88  89–92
<p><b>Настанова: Нешлункові лімфоми маргінальної зони – термінова ерадикація патогену</b></p> <p>Якщо відомий збудник, що пов'язаний з нешлунковою лімфомою маргінальної зони, і немає абсолютної необхідності в отриманні регресії пухлини, рекомендується розпочинати ерадикаційну терапію, що спрямована проти визначеного збудника.</p>	III	95, 96
<p><b>Настанова: Нешлункова лімфома маргінальної зони - тривалий локальний контроль</b></p> <p>Там де не виявлено інфекційного збудника або успішна ерадикація визначеного збудника не призвела до регресії хвороби, або є клінічна необхідність для досягнення регресії хвороби, локальна променева терапія у дозі 25-35 Гр є дуже ефективною для досягнення тривалого локального контролю нешлункової лімфоми</p>	III	93, 101, 102

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
маргінальної зони.		
<p><b>Настанови: Нешлункова лімфома маргінальної зони – вибір лікування</b></p> <p>Пацієнтів з безсимптомною дисемінованою лімфомою маргінальної зони можна спостерігати без проведення активної терапії.</p> <p>Пацієнти з симптомами або прогресуванням дисемінованої лімфони маргінальної зони слід лікувати монохіміотерапією (алкілюючі агенти / нуклеозиди / ритуксимаб мають подібні рівні ефективності).</p> <p>Не існує доведених переваг використання режимів поліхіміотерапії (наприклад, СНОР) в якості початкової терапії.</p> <p>Не виявлено переваг антрациклінів/алкілюючих агентів (наприклад, хлорамбуцил).</p>	<p>III</p> <p>III</p> <p>III</p> <p>II</p>	<p>110</p> <p>104-107</p> <p>99, 109, 110</p> <p>108</p>
<p><b>Настанова: Макроглобулінемія Вальденстрема – вибір лікування</b></p> <p>Пацієнти з асимптоматичною макроглобулінемією Вальденстрема можуть спостерігатися без ініціальної терапії</p> <p>Пацієнти із симптомами або прогресією макроглобулінемії Вальденстрема можуть обходитися лише плазмаферезом</p>	<p>IV</p> <p>III</p>	<p>113</p> <p>115, 116</p>
<p><b>Настанови: Лімфома Вальденстрема- відповідь на терапію</b></p> <p>У пацієнтів з рецидивом МВ, нуклеозидні аналоги (2-CdA або флударабін) асоціюються з найвищим рівнем відповіді та більш стійким контролем стану захворювання, ніж алкілюючі агенти/терапія антрациклінами.</p> <p>Ритуксимаб може активно використовуватися як монотерапія при рецидив/рефрактерній МВ.</p> <p>Комбінація флударабіну та ритуксимабу має найвищий рівень активності при використанні їх при рецидиві / рефрактерній МВ.</p>	<p>II</p> <p>III</p> <p>III</p>	<p>122</p> <p>123-125</p> <p>126</p>
<p><b>Ключові положення</b></p> <p><i>Лімфома маргінальної зони селезінки</i></p> <p>На сьогодні немає проспективних досліджень, на основі яких можна надати певні рекомендації в цій області. Усі доступні дані отримані при ретроспективному аналізі. Виходячи з цього, можуть бути зроблені наступні рекомендації:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Рациональне спостереження, без активного втручання, для пацієнтів, в яких асимптоматичний стабільний лімфоцитоз, та незначні, стабільні та асимптоматичні цитопенії. 130, 131</li> <li>2. Пацієнтам повинен проводитися скрінінг на гепатит С. Виявлений активний гепатит С – це схильність до імунологічно стрімкого розвитку лімфони, специфічне лікування гепатиту С</li> </ol>		<p>130, 131</p> <p>7</p>

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p>може бути асоційовано з суттєвою регресією лімфоми.<sup>7</sup></p> <p>3. У пацієнтів, які мають прогресуючу або симптоматичну спленомегалію та ураження кісткового мозку, спленектомія – домінуюча терапія, яка може бути виконана.<sup>130-132</sup> Спленектомія призводить до сприятливої клінічної відповіді в ~90% пацієнтів. Близько 50% в подальшому не будуть потребувати будь-якої терапії. Відомо, що пацієнти, яким спочатку була проведена спленектомія, мають вищу виживаність, ніж ті, які спочатку були проліковані хіміотерапією.<sup>130</sup></p> <p>4. При прогресії захворювання після спленектомії або при симптоматичній ектраспленічній хворобі, необхідно проведення системної хіміотерапії або монотерапії алікулючними агентами, наприклад, хлорамбуцилом<sup>131</sup> або флударабіном<sup>133,134</sup>. Ці раціональні альтернативи ґрунтовані на обмежених даних, які не порівнювалися в дослідженнях. СНОР не є кращою, ніж терапія алікулючними препаратами<sup>131</sup>.</p>		<p>130-132</p> <p>132-134</p>
<p><b>Розділ 13 – Агресивні лімфоми</b></p> <p><b>Настанова: Рекомендоване лікування для локалізованих стадій агресивної лімфоми</b></p> <p>Пацієнтам з I ст захворювання без bulky, з нормальним рівнем ЛДГ та статусом за ECOG не вище 1 показано лікування, що включає 3 курси СНОР та ПТ на уражені зони в дозі 30-40 Гр</p> <p>Пацієнтам з I,IIст та bulky, високим рівнем ЛДГ, станом за ECOG &gt;2 і/ або 3 і більше вогнищ ураження показано лікування: 6-8 курсів СНОР та послідуною ПТ на уражені ділянки.</p> <p>Променева терапія може бути необов'язковою у пацієнтів похилого віку.</p> <p>Пацієнти групи низького ризику з локалізованими стадіями агресивної лімфоми потребують лікування більш інтенсивними схемами хіміотерапії, обминаючи променеву терапію.</p>	<p>II-III</p> <p>II</p> <p>II</p> <p>II</p>	<p>19-24</p> <p>15, 16</p> <p>17</p> <p>18</p>
<p><b>Настанова: Рекомендоване лікування для поширених стадій ДВВКЛ</b></p> <p>Режим хіміотерапії СНОР дає результати еквівалентні іншим режимам, але має меншу токсичність.</p> <p>Додавання ритуксимабу до курсу СНОР більш ефективно у порівнянні з курсом СНОР у пацієнтів старше 60 років</p>	<p>II</p> <p>II</p>	<p>19-24</p> <p>25-31</p>
<p><b>Настанова: Курс СНОР</b></p> <p>Збільшення доз в курсі СНОР або в СНОР- подібних режимах не призводить до підвищення загальної виживаності</p>	<p>II</p>	<p>32</p>
<p><b>Настанова: Курс СНОР та етопозид</b></p> <p>При додаванні етопозиду до курсу СНОР у пацієнтів групи низького ризику у віці менше 60 років можна досягнути кращого показника часу до невдач у лікуванні у порівнянні з курсом СНОР.</p>	<p>II</p>	<p>35</p>

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p><b>Ключове положення</b></p> <p>Надзвичайно важко запропонувати чіткі настанови щодо застосування СНОР-подібних курсів з підвищенням доз і застосування гемопоетичних факторів росту, що враховують всі данні, що швидко оновлюються. Рекомендовано брати участь в клінічних дослідженнях, при можливості або розробляти протоколи в спеціалізованих установах з урахуванням надходження нової інформації.</p> <p><i>Особливі категорії – хворі похилого віку</i></p> <p>Профілактичне використання Г-КСФ має розглядатися у пацієнтів похилого віку, а також пацієнтів із групи високого ризику, до яких відноситься:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейтропенія в анамнезі внаслідок основного захворювання</li> <li>• Інтенсивна хіміотерапія чи променева терапія в анамнезі</li> <li>• Рецидивуюча фебрильна нейтропенія внаслідок хіміотерапії</li> <li>• Високий ризик розвитку важких інфекцій (важкий стан, пізні стадії основного захворювання, ослаблений імунітет, відкриті рани, активні інфекції м'яких тканин).</li> </ul> <p>Особливо зважено необхідно підходити до призначення антрациклінів в цій групі пацієнтів з потенційним ризиком кардіальної дисфункції.</p>		
<p><b>Настанова: ВДХТ і АТСК в першій лінії терапії</b></p> <p>На сьогодні ВДХТ і АТСК як перша лінія не можуть бути рекомендовані навіть для пацієнтів групи високого ризику поза клінічними дослідженнями.</p>	II	47-52
<p><b>Ключове положення</b></p> <p><i>Лімфома з клітин зони мантиї</i></p> <p>Ідентифікація підгрупи пацієнтів з індолентним перебігом МКЛ на основі відповідних індексів та маркерів вважається важливим напрямком сучасних досліджень лімфом.</p> <p>Оптимальна тактика терапії пацієнтів з лімфою із клітин зони мантиї досить точно не визначена. Зважаючи на погані результати при проведенні звичайної хіміотерапії, нові підходи повинні розглядатися і застосовуватися бажано в рамках клінічних досліджень. Такі пацієнти повинні отримувати лікування в спеціалізованих центрах.</p>		
<p><b>Розділ 14 – Високоагресивні лімфоми</b></p> <p><b>Настанова: Фахівець патолог, оцінка кісткового мозку і цереброспінальної рідини</b></p> <p>Біопсія тканин з підозрою на лімфому Беркітта або інші лімфоми високого ступеня злоякісності має бути передана на розгляд патологоанатому – фахівцю у діагностуванні лімфоми</p> <p>Пацієнти із вперше діагностованою лімфою високого ступеня злоякісності мають пройти обов'язкове дослідження кісткового</p>	IV  IV	3  8

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
мозку і цереброспінальної рідини.		
<p><b>Настанова: Міждисциплінарна допомога</b></p> <p>Пацієнти зі щойно діагностованою лімфомою високого ступеня злоякісності в ідеальному випадку повинні проходити лікування в спеціалізованих установах, які мають досвід у лікуванні цих захворювань.</p>	IV	9, 10
<p><b>Настанова: Інтенсивне лікування лімфоми Беркітта</b></p> <p>Дорослі з лімфомою Беркітта мають лікуватися, по можливості, інтенсивною комбінованою хіміотерапією відносно обмеженої тривалості у відповідності до однієї з нещодавно опублікованих схем лікування.</p>	III	8, 11-15
<p><b>Настанова: Лімфобластна лімфома - Інтенсивне лікування</b></p> <p>Дорослим пацієнтам з лімфобластною лімфомою слід призначати режим, розроблений для терапії гострої лімфобластної лейкемії.</p> <p>Це також має включати профілактику ЦНС</p>	III III	19, 21 36
<p><b>Настанова: Лімфобластна лімфома - Спеціалізована медична допомога</b></p> <p>Пацієнтів з лімфобластною лімфомою мають лікувати в установах, які мають досвід лікування ранніх ускладнень цього захворювання</p> <p>Профілактику рідиною та алопуринолом слід починати до початку лікування</p>	IV IV	19, 21 36
<p><b>Настанова: Променева терапія і захворювання з великою пухлинною масою</b></p> <p>Ад'ювантна променева терапія не призначається для лікування ділянок з первинною великою пухлинною масою при лімфомі високого ступеня злоякісності</p>	II	39
<p><b>Настанова: Високодозна хіміотерапія й аутологічна трансплантація стовбурових клітин</b></p> <p>Високодозна хіміотерапія з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин є ефективною терапією для пацієнтів з лімфобластною лімфомою в першій ремісії, але не було доведено можливості отримання кращих показників виживання без ознак захворювання. ВДХТ при цьому має проводитися тільки в рамках клінічних досліджень</p>	III	40, 41
<p><b>Розділ 16 – Лімфоми асоційовані з імунodefіцитом</b></p> <p><b>Настанови: Ведення ВІЛ-асоційованих лімфом</b></p> <p>Стандартний СНОР має бути обраний у якості основного підходу для лікування ВІЛ-асоційованих лімфом, окрім того очікуються нові дані</p> <p>ВААРТ має бути розпочата у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими лімфоми</p>	IV III	19, 23 22, 26

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
Лімфома Ходжкіна має лікуватися як у ВІЛ-негативних хворих з додаванням ВААРТ	III	30
<p><b>Ключове положення</b></p> <p>ПЛЦНС має лікуватися як у ВІЛ-негативних хворих з додаванням ВААРТ.</p> <p>Пацієнти з ПТЛЗ мають пройти стандартні діагностичні процедури з акцентом на обстеження екстранодальних органів, включаючи аллографт.</p>		
<p><b>Настанови: Післятрансплантаційні лімфопроліферативні розлади (ПТЛР) – фактори ризику</b></p> <p>Два основних відомих фактора ризику розвитку ПТЛР - це вірусна Епштейн-Барр (ВЕБ) сероневідповідність і цитомегаловірусна (ЦМВ) сероневідповідність (R-, D +).</p>	III-2	36, 37
<p><b>Ключове положення</b></p> <p>Перед пересадкою необхідно попередньо встановити вірусний статус реципієнта та донора стосовно вірусу Епштейн-Барра (ВЕБ) та цитомегаловірусу (ЦМВ) для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку післятрансплантаційних лімфопроліферативних розладів (ПТЛР).</p>		
<p><b>Настанови: Післятрансплантаційні лімфопроліферативні розлади (ПТЛР) – фактори ризику</b></p> <p>Використання ОКТЗ* є третім відомим сильним фактором ризику ПТЛР.</p>	III-2	39
<p><b>Ключове положення:</b></p> <p>Після трансплантації необхідно звести до мінімум застосування ОКТЗ і реципієнтів необхідно віднести до групи високого ризику розвитку післятрансплантаційних лімфопроліферативних розладів (ПТЛР).</p>		
<p><b>Настанови: Спостереження за пацієнтами з післятрансплантаційними лімфопроліферативними розладами (ПТЛР)</b></p> <p>Серійний моніторинг вірусного навантаження ВЕБ в плазмі за допомогою кількісної ПЛР в реальному масштабі часу (бажано в контексті досліджень, що проводяться).</p> <p>Моніторинг розвитку моноклональних гаммапатій.</p>	IV IV	94–96 98
<p><b>Настанови: Лікування пацієнтів із після трансплантаційними лімфопроліферативними розладами (ПТЛР)</b></p> <p>В якості початкової терапевтичної стратегії для всіх пацієнтів з ПТЛР пропонується істотне послаблення або повне припинення базової імуносупресії</p> <p>Зважати на ранню додаткову терапію у пацієнтів з факторами ризику відсутності терапевтичної реакції на послаблення</p>	IV IV	67, 68, 99 46, 78, 99



Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p>імуносупресії (підвищення ЛДГ, дисфункція кінцевих органів, поліорганне поширення, пізній початок ПТЛР, швидкий прогрес захворювання).</p> <p>Мають розглядатися додаткові методи лікування, але їх роль ще чітко не визначена, що зокрема стосується системних протівірусних препаратів (ганцикловір, ацикловір)<sup>102-105</sup> і альфа-інтерферону<sup>110-113</sup>.</p> <p>Пацієнтам без відповідії на початкове лікування відразу призначають стандартну комбіновану хіміотерапію для агресивних лімфом (див. розділ 13 «Агресивна лімфома»).</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>	<p>102-105, 110–113</p> <p>115, 116</p>
<p><b>Ключове положення:</b></p> <p>Стандартну хіміотерапію слід розглядати в якості початкової терапії для пацієнтів із системним поширенням або швидким прогресом захворювання, зокрема, за Міжнародним прогностичним індексом (IPI) &gt; 1.</p>		
<p><b>Настанови: Лікування пацієнтів із післятрансплантаційними лімфопроліферативними розладами (ПТЛР)</b></p> <p>Ритуксимаб є активним препаратом, який повинен розглядатися як засіб додаткового терапевтичного впливу</p> <p>Опромінення може сприяти лікуванню ПТЛР і повинне розглядатися за тими ж параметрами, що й при не-ПТЛР лімфомах.</p> <p>Розглядають можливість застосування адаптивної імунотерапії аlogenними ВЕБ-специфічними ЦТЛ в лікуванні ПТЛР після трансплантації кісткового мозку</p> <p>Розглядають можливість застосування адаптивної імунотерапії аутологічними ВЕБ-специфічними ЦТЛ в лікуванні ПТЛР після трансплантації солідних органів в контексті поточних клінічних досліджень.</p>	<p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p>	<p>122-125</p> <p>109, 115</p> <p>127</p> <p>128, 129</p>
<p><b>Настанови: Метотрексат і лімфопроліферативні розлади</b></p> <p>Пацієнти, що отримують лікування метотрексатом, повинні контролюватися щодо розвитку лімфопроліферативних розладів..</p> <p>Метотрексат слід вилучити з лікування пацієнтів, у яких розвивається лімфома і до призначення відповідної терапії лімфоми необхідно поспостерігати можливий її регрес (якщо це клінічно доцільно). Таким пацієнтам метотрексат більше ніколи не призначають</p>	<p>IV</p> <p>IV</p>	<p>130-135</p> <p>140-142</p>
<p><b>Розділ 17 – Лімфома шлунку</b></p> <p><b>Настанови: Стадіювання MALT лімфоми</b></p>		

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
Стадіювання проводиться як для всіх лімфом	III	5
ЕУЗД має бути включена до процедур стадіювання, якщо наявний досвічений спеціаліст	III	6-9
t(11;18) (q21; q21) мають бути виявлені в тканині пухлини	III	1, 4
<b>Настанови: Лікування MALT лімфоми</b>		
Стандартна потрійна терапія має бути проведена для всіх пацієнтів (Н. руйогі позитивних та негативних)	III	1-5, 18
Пацієнти мають бути обстеженні з біопсією ініціально та через 2 місяці після ерадикації або раніше.	III	18
Пацієнтам, які не відповіли на антихелікобактерну терапію, може бути проведена променева терапія	III	19-21
<b>Настанова: Незначна роль хірургічного лікування</b>		
В цілому пацієнтам з MALT лімфомою шлунку не має бути проведене хірургічне лікування, так як результати хіміопроменевого лікування кращі	III	22, 23
<b>Настанова: Лікування ДВБКЛ шлунку</b>		
Лікування пацієнтам з ДВБКЛ шлунку має бути проведене як при ДВБКЛ за протоколом хіміотерапії CHOP	I-III	23-27

Настанови та ключові моменти		Рівень доказовості	Посилання
<b>Розділ 18 – Первинні лімфоми шкіри</b> <b>Настанови: Показання для конкретних методів лікування в ранній стадії (IA-IIA) грибовидного мікозу</b>			
Місцеве застосування кортикостероїдів	Обмежена стадія папул	III	16, 20, 48
PUVA/UVB	Поширена стадія папул	III	16, 21-23, 57-59
Місцеве застосування хіміопрепаратів	Обмежена стадія папул/бляшок	III	16, 24, 25
Ретиноїди	Поширена стадія папул (2-я лінія терапії)	III	33-39
Бексаротен**	3-я лінія терапії*	III	41, 42, 44

Настанови та ключові моменти		Рівень доказовості	Посилання
Альфа інтерферон +/- фототерапія	2-а і 3-я лінії терапії	III	26-28, 60
Променева терапія	Стадія бляшок або пухлин	III	16, 45-47, 49-56, 61
Пероральне застосування метотрексату	2-а и 3-я лінії терапії	III	62-64
Системна хіміотерапія	3-я лінія терапії	III	63-70
Денілейкін діфтітокс**	3-я лінія терапії	III	71
<b>Настанови: Показання для конкретних методів лікування в поширених стадіях (IIВ-IV) грибоподібного мікозу</b>			
Місцеве застосування кортикостероїдів	Контроль симптомів	III	16, 20, 48
Променева терапія	Контроль симптомів	III	45-47, 49-56, 61
Пероральний метотрексат	2-а і 3-я лінії терапії	III	62-64
Системна хіміотерапія	2-а і 3-я лінії терапії	III	63-70
Альфа інтерферон + / - фототерапія	2-а і 3-я лінії терапії	III	26, 27, 60
Алемтузумаб**	2-а і 3-я лінії терапії	III	76, 77
Бексаротен**	3-я лінія терапії*	III	43
Екстракорпоральний фотоферез	1-а, 2-а і 3-я лінії терапії	III	72, 79-88
Денілейкін діфтітокс**	3-я лінія терапії	III	71
<b>Настанови: Показання для конкретних методів лікування при III-ABKJ</b>			
Хірургія та променева терапія	Якщо захворювання обмежено	III	95-97
Пероральний метотрексат	Більш поширене захворювання	IV	95-97
Системна хіміотерапія	Необхідна вкрай рідко	IV	95-97
<b>Настанови: Показання для конкретних методів лікування при ЛіП</b>			
Спостереження	Якщо обмежені пошкодження	III	95, 98-100
Місцеве застосування кортикостероїдів	Якщо локалізовані	IV	95, 98-100

Настанови та ключові моменти		Рівень доказовості	Посилання
	пошкодження		
Фототерапія	Якщо розповсюджені пошкодження	III	95, 98-100
Пероральний метотрексат	2-а і 3-я лінії терапії	III	95, 98-100
Альфа інтерферон +/- фототерапія	2-а і 3-я лінії терапії	III	95, 98-100
Системна хіміотерапія	Вкрай рідко використовують	III	95, 98-100
<b>Настанови: Показання для конкретних методів лікування при CD30 негативних великоклітинних (EORTC), периферичних Т-клітинних лімфомах неспецифікованих (BOO3).</b>			
Системна хіміотерапія	Рутинно	IV	101-104
Променева терапія	Додають до хіміотерапії, якщо пошкодження локалізовані	IV	101-104
<b>Настанови: Показання для конкретних методів лікування при підшкірній панікулітподібної лімфомі.</b>			
Системна хіміотерапія	Рутинно	IV	10, 105
Променева терапія	Додають до хіміотерапії, якщо пошкодження локалізовані	IV	10, 105
<b>Настанови: Показання для конкретних методів лікування при лімфомі фолікулярних центрів шкіри</b>			
Хірургія та променева терапія	Якщо захворювання обмежено	III	4, 108, 111-114
Системна хіміотерапія	Необхідна вкрай рідко	IV	4, 108, 111-114
Ритуксимаб	Якщо процес поширений або розвинувся рецидив, або при поганій переносимості хіміотерапії	III	109, 110
<b>Настанови: Показання для конкретних методів лікування при дифузній В-великоклітинній лімфомі шкіри (з</b>			

Настанови та ключові моменти		Рівень доказовості	Посилання
<b>факторами несприятливого прогнозу)</b>			
Системна хіміотерапія +/- ритуксимаб	Рутинно	III	107, 109, 113, 119-121
Променева терапія	Додають до хіміотерапії при локалізованих формах захворювання	III	107, 109, 113, 119-121
<b>Настанова: Показання для конкретних методів лікування при шкірній лімфомі маргінальної зони</b>			
Хірургія та променева терапія	Якщо захворювання обмежено	III	113, 120, 121, 125
Системна хіміотерапія	Необхідна вкрай рідко	III	113, 120, 121, 125

Настанови та ключові моменти		Рівень доказовості	Посилання
<b>Розділ 19 – Первинна лімфома мозку (ПЛМ)</b>			
<b>Настанова: Біопсія</b>			
Пацієнти з передбачуваною лімфомою ЦНС вимагають лише біопсії, а не резекції.		III	3
<b>Настанова: Хіміотерапія</b>			
Лікування пацієнтам з ПЛМ може проводитися з застосуванням хіміотерапії або хіміопроменевої терапії.		III	1, 5–10
<b>Розділ 20 – Паліативне лікування</b>			
<b>Настанова: Паліативне лікування лімфом</b>			
Принципи лікування солідних пухлин використовуються для лікування пацієнтів з лімфомами		III, IV	1, 2, 4, 5
Важливе значення для лікування пацієнтів, котрим неможливо проведення радикального лікування, надається хіміотерапії в монорежимі, променевої терапії та терапії моноклональними антитілами.		III, IV	3, 6
<b>Розділ 21 – Усладження лікування</b>			
<b>Ключове положення</b>			
Наслідки хіміотерапії повинні обговорюватись з усіма пацієнтами.			
<b>Настанова: Хіміотерапія</b>			
Не є стандартом кріоконсервація сперми у чоловіків та кріоконсервація ооцита у жінок, які отримували ПХТ за схемою ABVD при ЛХ та СНОР – 21 при НХЛ.		IV	3, 4, 10

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p><b>Ключові положення</b></p> <p>Пацієнти, що отримували високі дози хіміотерапії перед трансплантацією рекомендується:</p> <p>(а) <i>До пересадки:</i> консультація гінеколога-ендокринолога (андролога). Жінкам повинні бути пояснені моменти викликані хіміотерапією передчасної менопаузи, гострі та довгострокові наслідки. Безперервне використання протизаплідних засобів, на час хіміотерапії не являється необґрунтованим, але це не є доведеним. Повинні розглядатись призначення агоністів чи антагоністів ГнРГ.</p> <p>(б) <i>Після трансплантації:</i></p> <p><i>Жінки</i></p> <p>(i) в менопаузі повинно розглядатись питання ЗГТ</p> <p>(ii) регулярний нагляд за статевими функціями</p> <p>(iii) регулярний нагляд гінеколога (особливо пацієнок, що отримували трансплантацію, контроль рівня естрогену, контроль інфекцій), цитологічне дослідження шийки матки, для тих пацієнок, що отримують ЗГТ - мамографія</p> <p>(iv) контроль мінеральної щільності кісток, особливо у жінок, які не отримують ЗГТ та мають інші фактори ризику остеопорозу</p> <p>(v) контроль рівню тестостерону, повинен проводитись у пацієнок з симптомами андогенодефіциту.</p> <p><i>Чоловіки</i></p> <p>(i) Регулярне спостереження за функцією гонад після трансплантації</p> <p>(ii) Контроль за лібідо та еректильною дисфункцією, а саме:</p> <p>(a) Замісна терапія тестостероном, якщо низький рівень тестостерону чи симптоматична терапія</p> <p>(b) Сілденафіл при еректильній дисфункції при відсутності протипоказань.</p>		
<p><b>Настанови: Поради пацієнтам</b></p> <p>Протягом періоду хіміотерапії, статеві функції можуть не порушуватись. Однак, потрібно використовувати засоби контрацепції (презервативи) протягом 48 годин після хіміотерапії для запобігання цитотоксичного впливу на партнера.</p> <p>Кріоконсервація сперми повинна проводитись чоловікам, які отримують високотоксичні курси ПХТ та планують заведення дітей в майбутньому.</p> <p>Жінки до початку лікування повинні бути проінформовані про можливі порушення фертильності та/або раннє настання менопаузи, та при необхідності бути проконсультована суміжними спеціалістами (гінекологом - ендокринологом).</p> <p>Для чоловіків, що отримували курси ПХТ, зачаття дитини рекомендовано не раніше 3 місяців після завершення лікування.</p>	<p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p>	<p>41</p> <p>24, 25</p> <p>11, 31–33</p> <p>41</p>

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p>Пацієнти повинні бути проінформовані про підвищений ризик виникнення другої пухлини, після завершення лікування первинної.</p> <p>Пацієнти повинні бути проінформовані про підвищений ризик виникнення другої пухлини при палінні, недотримання дієти та підвищеним впливом інсоляції, особливо, легень, шкіри, грудної залози, шлунково – кишкового тракту та шийки матки.</p> <p>Безперервне спостереження за ризиком розвитку вторинного раку є доцільним.</p> <p>План ведення повинен бути організований для спостереження по відношенню до кожного окремого пацієнта, з хворим, з його сім'єю та лікарем загальної практики.</p>	<p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p>	<p>42–46</p> <p>55</p> <p>42–46</p>
<p><b>Ключові положення:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Більш інтенсивна хіміотерапія та променева терапія підвищує ризик розвитку вторинної пухлини</li> <li>• Всі пацієнти після лікування повинні обстежуватись не менше 1 разу на рік</li> <li>• У жінок молодше 30 років з мантійним опроміненням, рутинними обстеженнями є: щорічна мамографія протягом 7-8 років після лікування, окрім регулярного самоогляду і фізикального огляду кожні 6 міс. Подальші зміни монітуються шляхом УЗД та проведенням біопсії.</li> <li>• Безпечність замісної гормонотерапії у жінок в постменопаузі, що отримували мантійне опромінення залишається невизначеною. Існують докази того, що зниження рівня естрогену зменшує ризик розвитку раку грудної залози.</li> <li>• Роль скринінгових тестів на рак щитоподібної залози у пацієнтів, що отримували опромінення на голову, шию та грудну стінку залишається невизначеною. УЗД та фізикальний огляд може бути проведений з відповідним інтервалом, наприклад через 1 рік після завершення терапії, потім кожних 3 роки протягом 10 років після лікування, а також щорічне УЗД щитоподібної залози. Враховуючи велику частоту цих ускладнень в дитячому віці після ПТ, важливим може бути скринінг цієї популяції.</li> </ul>		<p>49, 53, 68–70</p> <p>53, 68, 70</p>
<p><b>Настанови: Лікарські настороги після лікування</b></p> <p>Багатопрофільна допомога підвищує психологічний, репродуктивний стани пацієнтів</p> <p>Лікарі повинні приділяти увагу депресії пацієнтів, особливо, малого віку</p> <p>Зниження пам'яті та когнітивні порушення можуть виникати після системної ПХТ та погіршувати стурбованість, особливо, на час відвідування лікарні. Інтерв'ю з пацієнтом може потребувати розширення письмового матеріалу та діаграм.</p> <p>За бажанням пацієнта, лікарям, можливо, доведеться спілкуватися</p>	<p>IV</p> <p>III-2</p> <p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p>	<p>76, 85, 86</p> <p>71, 82</p> <p>76, 82</p> <p>72, 80</p> <p>71, 77, 78, 84</p>





Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p>Сенсорна інформація значно знижує тривожність у хворих, що проходять медичні процедури.</p> <p>Найкращі результати були отримані при одночасному наданні як сенсорної, так і процедурної інформації.</p>	I	11, 12
<p><b>Настанови: Підтримка пацієнтів</b></p> <p>Необхідна підтримка для людей із лімфомою та їхніх родин має включати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• консультування</li> <li>• аналіз відчуттів із членом лікувальної бригади</li> <li>• доступ до служби підтримки хворих на рак і/або групи просвітницької підтримки</li> <li>• допомога в практичних справах (наприклад, догляд за дітьми, транспорт).</li> </ul>	<p>I</p> <p>III</p> <p>III</p> <p>III</p>	<p>12</p> <p>19</p> <p>20, 21</p> <p>19</p>
<p><b>Ключове положення</b></p> <p>Існує необхідність у розробці методів оцінки потреб хворих на лімфому з урахуванням культури відповідної популяції. При розробці анкет і обстежень об'єктивне порівняння психосоціального коригування відношення до раку в різних культурах вимагає інструментів, які є достовірними і надійними в кожному культурному середовищі.<sup>10</sup> Також мають право на існування якісні методи, що дозволяють збирати більш вичерпну інформацію, визначати процеси і відносини між суб'єктами поведінки, і структурувати змінні та гіпотези для кількісного дослідження.</p>		
<p><b>Розділ 23 – Харчування, вправи та психотерапія</b></p> <p><b>Настанови: Харчування та рекомендації щодо дієти</b></p> <p>Дослідження підкреслили важливість включення оцінки харчування, консультації та втручання при необхідності та спостереженн за онкохворим.</p> <p>Дієтичні рекомендації для пацієнтів, які хворі на лімфому, в основному такі ж, які й для загального населення, тобто, здорова збалансована дієта.</p> <p>Дієтолог дієту призначає індивідуально, в залежності від потреби в мікронутрієнтах і макронутрієнтах.</p>	<p>IV</p> <p>IV</p> <p>IV</p>	<p>4</p> <p>5</p> <p>4</p>
<p><b>Настанова: Енергетична цінність та споживання жирів</b></p> <p>Дорослі повинні контролювати свій рівень нормальної ваги та споживання жирів не повинно бути менше на 25% від використання енергії.</p>	IV	5
<p><b>Настанови: Клітковина</b></p> <p>Вживати різноманітні овочі та фрукти протягом цілого року, 5 та більше разів на добу.</p> <p>Для дорослих рекомендовано приймати 30 гр клітковини на добу.</p>	<p>III</p> <p>IV</p>	<p>6, 11, 14</p> <p>7, 8</p>
<p><b>Ключові положення:</b></p>		

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<p>Австралійські рекомендації – це 2 стандартних прийоми алкогольних напоїв для жінок та 4 для чоловіків на добу, з двома вільними від алкогольного споживання днями на тиждень.</p> <p>Рекомендуємо не більше, ніж 2–4 чашки кави/чаю на добу.</p>		
<p><b>Настанова: Нітрати та ризик виникнення лімфоми</b></p> <p>Будь-які дослідження не виявили асоціації ризику виникнення лімфоми з рівнем нітратів у питній воді.</p>	III	21, 22
<p><b>Настанова: Вітаміни та антиоксиданти</b></p> <p>Додавання вітамінів та антиоксидантів не підвищує захист від виникнення лімфоми.</p>	III	12, 13 23, 24
<p><b>Настанови: Ефекти хіміопроменевої терапії</b></p> <p>Симптоми, які проявлялися в останній раз тривалістю більше 2 тижнів – дуже суттєві.</p> <p>Метаболізм пацієнтів може підвищуватися при температурі 39 градусів.</p> <p>Похідні білку також можуть підвищувати ризик чутливості до інфекцій.</p> <p>Хворим, з ослабленим імунітетом, важливо гарантувати задовільну харчову гігієну та необхідну санобробку продуктів харчування.</p>	III III III IV	2, 30 2, 30 31, 32 33
<p><b>Настанови: ТКМ</b></p> <p>Незадовільні результати трансплантації можуть асоціюватися із надмірною вагою пацієнтів, яким проведена ТКМ.</p> <p>У пацієнтів, яким проведена алогенна ТКМ, значно підвищується можливість перорального прийому їжі, мальабсорбція харчових елементів та їх втрата в кишківнику, особливо амінокислот, що пов'язано із ефектом «трансплантат проти пухлини» та схильністю до опортуністичних інфекцій.</p> <p>Потреби білку в загальному складають 14.-1.5 г/кг/добу.</p> <p>Була виявлена кореляція зі смертністю після ТКМ при дефіциті цинку</p> <p>Відповідний харчовий контроль цих проблем включає гіперхарчування протягом гострого перебіг захворювання, що являє собою низький вміст клітковини, низький рівень лактози, знежирену та легку дієту.</p>	III III IV III IV	34, 35 36 36 36 36
<p><b>Настанова: Підтримуюче харчування при проведенні ТКМ</b></p> <p>Дослідження виявило позитивні результати при використанні ентерального харчування як транзитного кроку від ТПХ до пероральної дієти.</p>	III	42
<p><b>Настанова: Попередження ускладень та розвитку супутньої патології</b></p> <p>Дослідження показали, що підвищення фізичної активності пов'язане із більш тривалою виживаністю.</p>	II	50

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<b>Настанова: Впарви для психологічного та фізичного здоров'я</b> Регулярна аеробіка та постійна зарядка рекомендовані пацієнтам.	II-III	49, 50 56, 57
<b>Настанова: Психотерапія</b> Деяка форма психотерапії приносить користь хворим на рак пацієнтам, оскільки має позитивний вплив на якість життя хворого та, можливо, на загальне лікування лімфоми.	II	61-72

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
<b>Розділ 24 – Альтернативна та нетрадиційна терапія</b>		
<b>Настанова: Трави і супутні продукти в загальному використанні</b>		
<i>Загальна назва</i>	<i>Показання</i>	<i>Доказ ефективності</i>
Алое вера	Різні	Низький
Конопля	Нудота/блювота	Хороший
Імбирь	Нудота/блювота	Схвалення
Жень-шень	Різні	Низький
Кава	Тривожність	Хороший
Омела	Рак	Низький
Акулячий хрящ	Рак	Низький
Звіробій	М'яка/ помірна депресія	Хороший
Валеріана	Безсоння	Схвалення
<b>Ключові положення</b> Немає ніяких доказів про те, що нетрадиційна альтернативна медицина здатна вилікувати лімфому. Альтернативні препарати повинні бути поставлені під сумнів, коли є підозра на реакцію і включені у звітні повідомлення.		
<b>Настанови: Оцінка практики та засобів комплементарної та альтернативної медицини</b>  Деякі рослинні продукти підвищують чутливість шкіри до впливу променевої терапії. Деякі взаємодіють з анестетиками і спричиняють коливання артеріального тиску.  Трави, такі як часник, піретрум, імбир і гінкго мають антикоагулянтну дію. Ризик взаємодії ліків і трав'яних засобів є найвищим для хворих з нирковою та печінковою		
	IV	23

Настанови та ключові моменти	Рівень доказовості	Посилання
дисфункцією. Є докази ефективності акупунктури при лікуванні нудоти та блювання (і індукованих хіміотерапією, і постопераційних)	II	26
<p><b>Розділ 26 – Вплив анти CD20 моноклональних антитіл на терапію лімфом</b></p> <p><b>Настанова: Лімфома низького ступеня злоякісності – агресивна комбінована хіміотерапія</b></p> <p>У випадках, коли доцільним є застосування комбінованої хіміотерапії, додавання ритуксимабу покращує повну пухлинну відповідь і її тривалість .</p>	II	1-8
<p><b>Настанова: Дифузна крупноклітинна лімфома</b></p> <p>У пацієнтів віком до і після 60 років, які лікуються хіміотерапією СНОР, результати лікування покращуються за рахунок додавання ритуксимабу</p>	II	9, 10

*Коментар робочої групи:*

\* – ОКТЗ – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою муромонаб-CD3 (Миготонаб-CD3), який не зареєстрований в Україні станом на 01.05.2013р.

\*\* – лікарські засоби не зареєстровані в Україні станом на 01.05.2013р.

## РОЗДІЛ 1 ПЕРЕДМОВА ТА ВСТУП

### *Коментар робочої групи:*

*Робоча група вважає доцільним здійснити частковий переклад даного розділу, оскільки в ньому викладено дані, що стосуються Австралії.*

Члени робочих груп (діагностичної та клінічної) були обрані з урахуванням їх спеціальностей, а також з метою охоплення усіх географічних регіонів, що відповідає національній природі настанов.<sup>1</sup> Різні робочі групи розробляли діагностичну частину та клінічні секції. В клінічній частині з метою спрощення та роз'яснення були обрані групи з різним клінічним перебігом – низько-, середньо-, високо агресивні з застосуванням морфологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я. Робочими групами було вирішено, що ведення множинної мієломи та хронічної лімфоїдної лейкемії не входить до даних настанов.

Рівні доказовості будуть дослідженні та враховані згідно наступної шкали:

I Докази отримані з мета-аналізу всіх пов'язаних з питанням рандомізованих контрольованих досліджень.

II Докази отримані з принаймні одного добре спланованого рандомізованого контрольованого дослідження.

III.1 Докази отримані з добре спланованого нерандомізованого контрольованого дослідження (альтернативним розподіленням або іншим способом)

III.2 Докази отримані з порівняльних досліджень з одночасним контролем та нерандомізованим розподіленням (когортне дослідження), досліджень випадок- контроль, або перерваних часових рядів з контрольною групою.

III.3 Докази отримані з порівняльних досліджень з історичним контролем, двох або більше single arm досліджень або перерваних часових рядів без паралельної групи контролю.

IV Докази отримані з серії спостережень, як попереднього або остаточного так і остаточного.

В цілому III рівень доказовості не був розподілений на підгрупи, втім в деяких випадках, коли це було можливо вказані підгрупи III рівня доказовості.

На відміну від специфічних настанов, ключові моменти використані у різних розділах. Для деяких клінічних сценаріїв, високий рівень доказовості, що вказує на переваги одного втручання над іншим може бути не доступним. В таких випадках у настанові вказано про необхідність подальшого дослідження.

Біологічна та клінічна складність лімфом впливає у їх класифікацією на понад 30 підтипів. Це призвело до надзвичайно великого масиву літератури (понад 30 000 статей, опублікованих з 1966 року). Не доцільно вказувати детальний Кокранівський аналіз доказів доступних для даного ресурсу.

Нещодавні відкриття молекулярних, морфологічних та клінічних особливостей, як і терапевтичних опцій пов'язаних з біотехнологіями призвели до появи близько 7500 публікації з 2000 року.

Швидкий потік нової інформації робить складним підтримання появи надсучасних настанов. Нами було включено розділ з останніми даними в тому числі щодо впровадження нових терапевтичних опцій, особливо моноклонального антитіла, ритуксимабу.

У деяких областях терапевтичні рекомендації у цих настановах можуть перевищувати можливості Австралійського департаменту здоров'я та маркетингові рекомендації. Втім, ясно, що з новими знаннями, ці настанови мають бути переглянуті у наступні кілька років.

Важливо звернути увагу, що підготовка даних настанов стала можливою завдяки участі лікарів у клінічних дослідженнях з діагностики та лікування лімфом.

Інші проблема, виявлена під час підготовки настанов полягала у тому, що для багатьох діагностичних методів, наприклад імунологічних або молекулярних досліджень, нових

візуалізуючих методів (ПЕТ), відсутні специфічні джерела фінансування серед традиційних або існуючих шляхів Австралійського департаменту здоров'я.

З урахуванням такого накопичення нових змін дана настанова потребуватиме оновлення в найближчі роки. Настанова часто вимагає ведення пацієнтів з лімфомами у мультидисциплінарних клініках.

При описанні доказів робочою групою враховувалася в першу чергу ефективність процедури, а не її вартість.

Настанова була представлена для публічного розгляду у березні 2004 року і робочими групами були враховані усі рекомендації. Проект настанови був доступний для публічних коментарів до видання його фінального варіанту. Настанова потребуватиме оцінки як впливу її на клінічні так і на економічні наслідки. Заплановано повний перегляд настанови через 2-3 роки. В той же час, при надходженні нової критичної інформації, деякі питання можуть бути змінені в електронній версії.

Робоча група сподівається, що лікарі оцінять *Настанови з діагностики та лікування лімфом* як корисне джерело у веденні цієї складної групи пацієнтів. Будь-яка співпраця вітатиметься у відношенні будь-якого аспекту настанови.

Професор Richard Fox Голова,  
ACN Lymphoma Management Group

Др. David Ellis Голова ACN  
Lymphoma Diagnostic Group

### **Література**

1 National Health and Medical Research Council. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra, AGPS, 1999.

## РОЗДІЛ 2 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЕТІОЛОГІЯ

### 2.1 Вступ

#### 2.1.1. Лімфома в Австралії

##### *Коментар робочої групи:*

*Робоча група вважає доцільним не включати переклад даного фрагменту у зв'язку з неактуальністю для України. Фрагмент замінений на епідеміологічні дані щодо лімфом в Україні.*

##### *Лімфома в Україні*

*Згідно даних Національного канцер-реєстру України [1], <http://users.i.kiev.ua/~ucr/>, грубий показник захворюваності на лімфому Ходжкіна в Україні в 2010 рр. складає 2,5 випадків на 100 000 населення, стандартизований показник (світовий стандарт) складає 2.3 випадки на 100 000 населення. Цей показник залишається стабільним протягом останніх 10 років. Захворюваність чоловічого та жіночого населення суттєво не відрізняється. Більшість випадків захворювання на лімфому Ходжкіна припадає на вік від 15 до 49 років.*

*Грубий показник смертності складає 1 на 100 000 населення. Смертність чоловічого населення (1.1 випадок на 100 000) децю перевищує смертність жіночого населення (0.8 випадки на 100 000). Не прожили 1 року з числа вперше захворілих в 2010 році - 13% хворих ( 17.7% чоловіків та 8.7% жінок).*

*Грубий показник захворюваності на неходжкінські лімфоми в Україні складає 5,2 на 100 000 населення (6 випадків на 100 000 чоловічого населення, 4.8 випадки на 100 000 жіночого населення). Стандартизований показник захворюваності (світовий стандарт) складає 3.6 випадки на 100 000 населення (4.6 на 100 000 чоловічого та 2.8 на 100 000 жіночого населення). Протягом останнього десятиріччя в Україні спостерігається поступове збільшення захворюваності на неходжкінські лімфоми (грубий показник захворюваності в 2001 році складав 3.8 на 100 000 загального населення, 4.5 на 100 000 чоловічого, 3.2 на 100 000 жіночого населення). Ризик захворіти на неходжкінську лімфому поступово зростає з віком, пік захворюваності відмічається у віковій групі від 60 до 79 років. Грубий показник смертності від неходжкінських лімфом складає 2.8 на 100 000 населення (3.4 на 100 000 чоловічого, 2.3 на 100 000 жіночого населення). Не прожили 1 року з числа вперше захворілих в 2010 році 34,2% (36.7% чоловіків, 31.3% жінок) .*

#### 2.1.2 Вплив діагностичної класифікації на епідеміологічні дослідження

Вдосконалення діагностичних процедур та зміни класифікації хвороби, що сталися останнім часом, суттєво ускладнили інтерпретацію епідеміології лімфоми. Все більшого поширення набувають молекулярні тести для діагностики лімфоми, зокрема диференціальної діагностики ЛХ й іншої гематологічної злоякісності. Зміни системи класифікації збільшили кількість окремих елементів захворювання. В 1993 році була запропонована Переглянута Європейсько-Американська класифікація новоутворень лімфоїдної тканини (класифікація REAL)<sup>3</sup>, яка була покладена в основу нової класифікації ВООЗ 2001 року. Ці системи пропонують категоризацію на основі гіпотези про клітинне походження лімфоми (В-клітини, Т/НК-клітини). Раніше діяли такі системи класифікації, як Робоча класифікація (Working Formulation)<sup>5</sup> та Кільська класифікація.<sup>6</sup> Зараз класифікація лімфом комплексна. Так, класифікація ВООЗ враховує інформацію про морфологію, імунофенотип, генетичні та клінічні особливості, а також про расу, географічний розподіл і мікробіологічні особливості. Деякі підтипи через притаманну їм природу важко діагностувати, тому класифікація ВООЗ надає особливого значення імунофенотипуванню. Незважаючи на останні зміни класифікації стали тенденцію зростання захворюваності не можна пояснити лише помилками діагностики, особливо в популяції молодого віку.

Класифікація ЛХ останнім часом практично не змінювалася. Тому нещодавнє дослідження надійності діагностування та класифікації ЛХ у жінок США за період с 1988 по 1994 рр. продемонструвало добру узгодженість з даними ракового реєстру та експертними перевірками діагнозів.<sup>7</sup>

## 2.2 Описова епідеміологія

Лімфома є гетерогенним захворюванням, яке має широкий спектр підтипів та анатомічної локалізації, що дещо ускладнює інтерпретацію даних для всіх комбінацій типів лімфом.

### 2.2.1 Тенденції захворюваності та смертності

#### *Вік та стать*

Показники захворюваності та смертності як у чоловіків, так і у жінок неухильно зростають з віком, сягаючи піку після 60 років.<sup>8</sup> В Австралії, як і в інших країнах, це захворювання частіше виникає у чоловіків.

В Австралії та інших розвинених країнах вікова специфічна захворюваність на ЛХ має два піки, один з яких припадає на молодий вік (15–34 роки), й інший на вік після семидесяти.<sup>8</sup> Приблизно 5% всіх випадків діагностується у дітей та підлітків віком до 15 років. В молодому віці переважає підтип нодулярного склерозу, а після 50-ти домінує змішаноклітинна лімфома.<sup>2</sup> Для обох вікових піків характерне домінування чоловіків. Смертність більша в групах старшого віку. В країнах, що розвиваються, частота захворювань на ЛХ більша серед дітей, ніж у дорослих молодого віку.<sup>9</sup>

#### *Коментар робочої групи:*

*В Україні згідно даних Національного канцер-реєстру України [1] вікова специфічна захворюваність на ЛХ має аналогічні показники: один пік припадає на молодий вік (25-34 роки), а інший – після 70 років, але в молодому віці показники захворюваності вище у жінок, а в похилому – у чоловіків.*

#### *Часові зміни*

У всьому світі починаючи з 70-х років минулого сторіччя серед жінок та чоловіків всіх вікових груп спостерігається зростання захворюваності на неходжкінські лімфоми (НХЛ). У 70-80-ті роки <sup>10</sup> XX сторіччя захворюваність зростала на 20%-50% кожні п'ять років, однак останнім часом темпи зростання уповільнилися. В Австралії з 1991 по 2001 рр. захворюваність зростала в середньому на 0,7% на рік серед чоловіків та на 1,2% на рік серед жінок.<sup>1</sup> Це зростання загалом не залежало від СНІД-асоційованих діагнозів або від змін діагностичних практик чи класифікації хвороби.<sup>11,12</sup> Разом з тим останнім часом спостерігалися певні ознаки уповільнення темпів зростання захворюваності. Популяційні дані реєстрів Англії та Уельсу за період з 1986 по 1993 рр. виявили достовірне зростання у часі захворюваності на всі екстранодальні лімфоми та лімфоми шлунково-кишкового тракту, шкіри, центральної нервової системи і чоловічих статевих органів.<sup>13</sup> Найбільше пропорційне зростання захворюваності мало місце в середній віковій групі чоловіків та жінок на лімфому шкіри. В Сполучених Штатах частота лімфом пізніх стадій зростала стрімкіше, ніж лімфом низьких стадій.<sup>11</sup>

В Австралії за період з 1991 по 2001 рр. серед чоловіків спостерігалася зменшення смертності від лімфом в середньому на 0,4% на рік. Разом з тим за цей період смертність жінок від лімфоми зростала в середньому на 0,2% на рік.<sup>1</sup>

Починаючи з 80-х років в багатьох країнах має місце незначне зниження частоти захворювань на всі види ЛХ. Аналіз часових трендів віку встановлення діагнозу виявив зменшення захворюваності у дорослих похилого віку та її зростання у дорослих молодого віку, що проживають в деяких промислових країнах.<sup>2</sup> Паралельно мало місце зростання частоти підтипу нодулярного склерозу та зменшення частоти змішаноклітинного підтипу лімфом.<sup>9</sup> Останнім часом відбувається стале зменшення смертності від ЛХ через підвищення ефективності лікування.<sup>10</sup>

#### *Етнічна варіабельність*

Захворюваність на лімфому найнижча в Азії та в країнах Африки, на проміжному рівні в європейських країнах та найвища в Північній Америці та Австралії (див. таблицю 2.1). Подібна картина спостерігається й щодо ЛХ, частота якої найнижча в Азії та Африці, на проміжному рівні в Австралії та сягає максимальних значень в Європі та Північній Америці (див. таблицю 2.1).<sup>14</sup> Захворюваність на ЛХ в Азії зберігається на стало низькому рівні у країнах з різним рівнем економічного розвитку, що дає підстави припустити малу генетичну схильність або ж



загальні, пов'язані із способом життя, захисні фактори. У Сполучених Штатах частота захворювань на лімфому та ЛХ більша в популяції білого населення, ніж серед афроамериканців, однак основною причиною цієї відмінності вважають суспільно-економічний статус, а не власне етнічну приналежність.<sup>2,15</sup>

**Таблиця 2.1 Стандартизована за віком середня річна захворюваність (світова) на 100 000 населення на лімфому і лімфому Ходжкіна в окремих країнах та регіонах за період 1993–1997 рр.**

Країна або регіон	Лімфома		Лімфома Ходжкіна	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
<i>Океанія</i>				
Австралія АСТ	12.8	10.6	2.1	2.4
Австралія, NSW	14.2	10.0	2.0	1.5
Австралія, NT	9.2	6.7	0.8	0.6
Австралія, QLD	12.8	8.9	1.9	1.5
Австралія, SA	14.2	11.3	2.3	1.7
Австралія, TAS	12.7	10.6	2.3	2.0
Австралія, VIC	14.9	10.3	2.5	1.8
Австралія, WA	11.4	8.7	1.4	1.5
Нова Зеландія	11.8	8.7	1.8	1.1
<i>Північна Америка</i>				
Канада	13.8	10.1	2.8	2.2
США, SEER: біле населення	16.7	10.6	3.0	2.6
США, SEER: афроамериканці	15.3	7.4	2.6	2.0
<i>Європа</i>				
Данія	10.3	7.3	2.5	1.6
Швеція	10.1	6.9	2.1	1.7
Нідерланди	10.9	7.1	2.2	1.7
Великобританія, Оксфорд	10.8	8.1	2.8	2.0
Іспанія, м. Гранада	7.6	6.0	1.7	1.5
<i>Африка</i>				

Країна або регіон	Лімфома		Лімфома Ходжкіна	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Уганда, округ Кіадондо	5.7	4.3	1.1	0.7
Зімбабве, м. Хараре: африканське населення	6.5	5.3	0.5	0.5
<i>Азія</i>				
Китай, Тайвань	5.9	4.5	0.4	0.2
Індія, Мумбай	4.5	3.2	0.8	0.4
Японія, префектура Нагасакі	8.2	4.4	0.3	0.2
Таїланд, Бангкок	5.0	3.7	0.2	0.1
В'єтнам, Ханой	7.2	3.0	1.7	0.7

Першоджерело: Parkin із співавторами<sup>14</sup>

### **Географічна варіабельність**

У декількох європеїдних популяціях<sup>16</sup>, а також в Англії та Уельсі<sup>17</sup> було встановлено градієнт географічної широти та позитивну кореляцію між захворюваністю на лімфому та рівнем сонячного ультрафіолетового опромінення (УФО) оточуючого середовища. Однак в Сполучених Штатах не вдалося встановити подібного зв'язку із смертністю від лімфому<sup>18</sup>, захворюваністю на лімфому<sup>16</sup> та частотою лімфому шкіри.<sup>19</sup>

### **2.2.2 Кореляція з іншими новоутвореннями**

Хворі на лімфому мають підвищений ризик раку шкіри і навпаки, у пацієнтів з раком шкіри підвищений ризик виникнення лімфому. Цей зв'язок досить сильний як для шкірної меланоми, так і для немеланоцитарного раку шкіри. Це змушує припустити, що одним з факторів ризику є сонячне УФО.<sup>20</sup> У пацієнтів з лімфомою також підвищена частота захворювань на гостру нелімфоцитарну лейкемію, ЛХ, рак легенів, нирок та сечового міхура.<sup>21</sup> В NSW також повідомлялося про зростання ризику раку губів та язика після виникнення лімфому.<sup>22</sup> Ці зв'язки можуть бути зумовлені як спільними етіологічними факторами, так і пригніченням імунітету внаслідок терапії чи хвороби.

Кореляція захворюваності на лімфому та частотних трендів захворюваності із шкірною меланомою та немеланоцитарним раком шкіри дає опосередковані підстави припустити причинний зв'язок із сонячним УФО.<sup>16,23</sup>

Як і для лімфому, після діагностування ЛХ має місце достовірне зростання ризику раку шкіри.<sup>24</sup> Також зростає частота раку молочної залози, раку щитовидної залози, лейкемії та лімфому.<sup>25</sup>

### **2.3 Аналітична епідеміологія**

В численних епідеміологічних дослідженнях вивчалась роль тих чи інших гіпотетичних факторів ризику. Дані цих досліджень важко об'єднати через загалом незадовільну класифікацію експозиції, неналежне визначення досліджуваних популяцій, невеликі розміри вибірок та відсутність поправок на змішувальний вплив з боку відомих факторів ризику. Крім того, в більшості цих робіт не досліджувалися зв'язки між факторами ризику. Крім того, лімфома і в певній мірі ЛХ охоплюють різні групи новоутворень, тому деякі дослідження вивчали фактори ризику за підтипами лімфому.

### 2.3.1 Імунодефіцит

Ризик імунодефіциту	Рівень доказовості			
	НХЛ	Пос.	ЛХ	Пос.
Пригнічення імунітету після трансплантації органів є сильним фактором ризику лімфоми і слабким фактором ризику лімфоми Ходжкіна.	III-2	26	III-2	27
Суттєвим фактором ризику є імунодефіцит від інфікування ВІЛ/СНІД.	III-2	28	III-2	29
Сильним фактором ризику є спадковий імунодефіцит.	IV	30	IV	2
Помірним фактором ризику є набуті автоімунні хвороби.	III-2	31	III-2	31

#### *Пригнічення імунітету після трансплантації органів*

Отримані переконливі докази зростання ризику лімфоми у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію для попередження відторгнення пересаджених донорських органів чи тканин. Дані популяційних реєстрів трансплантацій Сполучених Штатів та Австралії дають показник відносного ризику (ВР) не менше <sup>20</sup> після трансплантації нирки та 120 після пересадки серця.<sup>26</sup> Ризик зростає відповідно до ступеню посттрансплантаційної імуносупресії. Ризик лімфоми після трансплантації кісткового мозку хоча й низький, але достовірний.<sup>32</sup> У реципієнтів донорських органів чи тканин лімфома зазвичай діагностується у перші декілька років після трансплантації, зазвичай високого ступеню, часто екстранодальна і з позитивністю на вірус Епштейн-Барра (ВЕБ).<sup>33</sup>

Частота ЛХ у реципієнтів трансплантованих органів майже не зростає<sup>34</sup>, однак в цій популяції вона зазвичай пов'язана з ВЕБ інфекцією. Отримані докази зростання ЛХ (ВР=5) у реципієнтів кісткового мозку.<sup>27</sup>

#### *ВІЛ/СНІД*

Інфікування ВІЛ характеризується специфічним дефіцитом CD4-позитивних Т-клітин і хронічною стимуляцією В-клітин. Когортні дослідження та аналізи груп зчеплення переконливо довели, що інфікування ВІЛ помітно збільшує ризик лімфоми, - згідно оцінок від <sup>14</sup> (лімфома низького ступеню злоякісності) до 350 (лімфома високого ступеню злоякісності) разів відносно загальної популяції населення розвинутих країн.<sup>28,35</sup> Незалежними прогностичними чинниками ризику лімфоми у ВІЛ-інфікованих є ступінь імунодефіциту, тривалість імунодефіцитного стану та хронічна стимуляція В-клітин.<sup>36</sup> Ризик лімфоми сягає максимуму при зниженні кількості CD4 клітин нижче 50 клітин на пізніх стадіях ВІЛ інфекції. Понад 90% ВІЛ-асоційованих лімфом розвивається з В-клітин, і переважна більшість цих лімфом є екстранодальними і високого ступеню. Приблизно половина таких лімфом позитивна на ВЕБ.<sup>15</sup> До патологічного спектру входять лімфома Беркітта, дифузна лімфома з великих В-клітин, імунобластна лімфома, первинна лімфома ЦНС та первинна ефузійна лімфома.

Когортні дослідження та аналізи груп зчеплення популяцій розвинутих країн також продемонстрували зростання ризику ЛХ (ВР 4–22) у зв'язку з ВІЛ інфекцією/СНІД і залежність ризику від ступеню імунодефіциту.<sup>28,29,35,37</sup> Середня кількість CD4 клітин на момент встановлення діагнозу становила приблизно 200 клітин. Практично всі випадки лімфоми були ВЕБ-позитивні із домінуванням підтипів змішаноклітинної лімфоми та лімфоїдного виснаження. Ризик ЛХ максимальний у перші шість місяців після встановлення діагнозу СНІД.<sup>28</sup>

#### *Спадковий/первинний імунодефіцит*

Дані серій випадків показали підвищену частоту лімфом у пацієнтів із спадковим імунодефіцитом. Найчастіше такі лімфоми виявляють у дітей з спадковим, зчепленим з Х

хромосоною імунодефіцитом, з тяжким комбінованим імунодефіцитом та у молодих людей з атаксією-телеангіектазією або з синдромом Віскота-Олдріча.<sup>30</sup> Разом з тим у дітей з атаксією-телеангіектазією або з синдромом Віскота-Олдріча, та у дорослих з загальним варіабельним імунодефіцитом також підвищений ризик і ЛХ.<sup>2</sup> Серед ко-факторів дефекти імунологічної регуляції, інфікування ВЕБ (50%) та генетичні дефекти.<sup>30</sup>

#### *Автоімунні захворювання*

Автоімунні захворювання, що супроводжуються постійною антигенною стимуляцією, також пов'язані із зростанням ризику лімфоми. Однак таке зростання ризику може бути зумовлене й імуносупресивною терапією, хоча дані останнього когортного дослідження не підтвердили впливу терапії ревматоїдного артриту<sup>38</sup>, а у хворих на ревматоїдний артрит ризик лімфоми та ЛХ підвищений у два-три рази.<sup>31</sup> Ризик лімфоми, особливо Т-клітинної лімфоми та первинної лімфоми кишечника, підвищений у хворих на глютену ентеропатію, хоча кількісні показники цього зв'язку не встановлені (ВР 3–100).<sup>39</sup> Крім того, варто зауважити збільшення ризику лімфоми при системному червоному вовчаку (ВР=3–7)<sup>40</sup> та при синдромі Шегрена (сухий синдром) (ВР=5–8).<sup>41</sup>

#### **2.3.2 Інфекційні збудники**

Ризик інфікування	Рівень доведеності			
	НХЛ	Пос.	ЛХ	Пос
Інфікування вірусом Епштейн-Барра є слабким фактором ризику у загальній популяції, але для пацієнтів з імунодефіцитом це значний фактор ризику лімфоми та лімфоми Ходжкіна.	III-2	33	III-2	42
Інфікування хелікобактер пілорі ( <i>H. pylori</i> ) є помірним фактором ризику лімфоми шлунку.	III-2	43	-	
Інфікування Т-лімфотропним вірусом людини типу 1 (HTLV-1) є помірним фактором ризику Т-клітинного лейкозу/лімфоми дорослих (ТЛД)	IV	33	-	
Інфікування вірусом герпесу людини 8-го типу (HHV8) є помірним фактором ризику первинної ефузійної лімфоми (ПЕЛ)	IV	44	-	
Заходи, що сприяють затриманій експозиції дитячими інфекціями є помірним фактором ризику лімфоми Ходжкіна.	-		III-2	2

#### ***Вірус Епштейн-Барра (ВЕБ)***

ВЕБ – це вірус з сімейства герпесу, що здатний трансформувати В-клітини. Це один з найпоширеніших у світі вірусів. Первинне інфікування ВЕБ зазвичай відбувається в дитячому віці і в латентній формі інфекція зберігається протягом всього життя. Як зазначалося вище, отримані докази, що поєднання імуноної дисфункції з інфікуванням ВЕБ (наприклад, після трансплантації або при ВІЛ/СНІД) асоціюється з підвищенням ризику лімфоми.<sup>33</sup> Інфікування ВЕБ має більш виразний зв'язок з Т-клітинною, ніж В-клітинною лімфоною, а найбільш сталий зв'язок має місце з синоназальною ангіоцентричною Т-клітинною лімфоною.<sup>42</sup> Інфікування ВЕБ найчастіше асоціюється з підтипом лімфоми Беркіта африканських дітей<sup>42</sup> та первинною лімфоною ЦНС у людей з імунодефіцитом.

Зв'язок між інфікуванням ВЕБ та ЛХ вважається причинно-наслідковим.<sup>42</sup> Когортні та «випадок-контроль» дослідження виявили триразове підвищення частоти ЛХ у людей з серологічно підтвердженим або перенесеним в минулому інфекційним мононуклеозом (в анамнезі), що є станом, спричиненим експозицією ВЕБ.<sup>2</sup> Серологічні дослідження продемонстрували, що діагнозу ЛХ передують ендогенна активізація ВЕБ у поєднанні з нетиповою реакцією організму-хазяїна.<sup>2</sup> Крім того, молекулярні дослідження в розвинутих країнах виявляли ДНК ВЕБ в 30–50% випадків ЛХ.<sup>2</sup> Позитивність на ВЕБ пов'язана із тяжчим гістопатологічним ступенем та із більшою часткою змішаноклітинного підтипу.<sup>2</sup> Більша частота ВЕБ-позитивних випадків має місце серед чоловіків (ЗВ 2.5) та в країнах Азії і Латинської Америки, ніж в Європі та Сполучених Штатах. Позитивність на ВЕБ частіша при діагностуванні ЛХ в ранньому дитячому віці та у дорослих похилого віку, ніж у дорослих молодого віку.<sup>45</sup> Останні дані дають підстави вважати, що у дорослих молодого віку факторами ризику ЛХ є затримана експозиція ВЕБ та інші, ще не встановлені загальнопоширені інфекційні збудники.<sup>45</sup>

#### ***Хелікобактер пілорі (H. pylori)***

В Австралії рівень поширення інфікування бактерією *H. pylori* становить приблизно 30%. Інфікування зазвичай відбувається в дитинстві і інфекція може зберігатися незважаючи на специфічне лікування. Інфікування *H.pylori* пов'язане з шестиразовим зростанням ризику В-клітинної лімфоми шлунку, яку ще називають лімфома лімфоїдної тканини, асоційована з слизовою оболонкою шлунку (МАЛТ-лімфома).<sup>43</sup> Зв'язок вважається причинно-наслідковим і ерадикація *H.pylori* забезпечує повний регрес більшості МАЛТ-лімфом низького ступеню.<sup>46</sup>

#### ***Т-лімфотропний вірус людини туну I та II (HTLV-I, HTLV-II)***

В Австралії досить мало випадків інфікування людським ретровірусом HTLV-I або II. В регіонах з ендемічною ситуацією на HTLV-I, зокрема на півдні Японії та в країнах Карибського басейну, інфікування, особливо чоловіків і в ранньому дитячому віці, асоційоване із зростанням ризику такої форми лімфоми, як Т-клітинний лейкоз/лімфома дорослих (ТЛД).<sup>33,47</sup> Сукупний ризик ТЛД для інфікованих HTLV-I становить 1–5% за 70 років життя. Оцінки відносного ризику не виконувалися. Стосовно HTLV-II не виявлено сталого зв'язку з лімфомаю. Також не встановлено зв'язку між HTLV та ЛХ.

#### ***Вірус гепатиту С (HCV)***

В Австралії не менше 80% випадків інфікування HCV припадає на ін'єкційних наркоманів. Інфікування HCV є основною причиною змішаної кріоглобулінемії – доброякісної лімфопролиферації, що здатна еволюціонувати у В-клітинну лімфому.<sup>48</sup> Отримані окремі дані про зв'язок між інфікуванням HCV та лімфомаю. Разом з тим когортні дослідження не виявили достовірного зв'язку<sup>49</sup>; в одному з цих досліджень спостерігалися дорослі мешканці Каліфорнії, що були інфіковані HCV понад 30 років, і в другому HCV-позитивні японці із середньою давністю інфекції 6 років. Разом з тим більшість досліджень «випадок-контроль», що проводилися в регіонах з високим рівнем поширення HCV, продемонстрували позитивний зв'язок з В-клітинною лімфомаю (RR 2–4). Однак ці результати не вдалося відтворити в дослідженнях за схемою «випадок-контроль», що проводилися в неендемічних регіонах Європи або Північної Америки.<sup>48</sup> Інфікування HCV не виявило зв'язку з Т-клітинною лімфомаю або ЛХ.

#### ***Вірус герпесу людини 8-го типу (HHV8)/герпесвірусна саркома Капоші***

HHV8 – це вірус герпесу людини, що в Австралії в основному поширений серед гомосексуалістів.<sup>50</sup> Крім саркоми Капоші, цей вірус пов'язаний із рідкісною формою В-клітинної лімфоми – первинною ефузійною лімфомаю (ПЕЛ), яка виникає у дорослих пацієнтів із пригніченим імунітетом внаслідок ВІЛ-інфекції або трансплантації органів.<sup>44</sup> Оцінки відносного ризику не виконувалися. Первинна ефузійна лімфома зазвичай виявляє наявність ДНК ВЕБ та HHV8, і локалізація переважно в серозних порожнинах тіла. HHV8 не виявив зв'язку з ЛХ.

#### ***Вакуолізуючий мавпячий вірус 40 (SV40)***

В 50-60-ті роки минулого сторіччя через забруднені полівакцини відбулася випадкова експозиція дітей Австралії вірусом SV40 (поліомавірус макаки). Оцінка рівня поширення не виконувалася. У гризунів вірус SV40 спричиняв В-клітинну лімфому, однак наразі зібрано недостатньо даних, щоб припустити вплив цього вірусу на онкогенез у людей. Специфічні вікові тренди частоти лімфоми не узгоджуються з когортним ефектом, а лабораторні дані суперечливі.

ДНК послідовності SV40 виявлені майже в 40% (n=222) зразків лімфоми, взятих в Сполучених Штатах<sup>51,52</sup>, і лише в 152 зразках Великобританії<sup>53</sup>, незважаючи на приблизно однакові рівні експозиції в обох країнах.

Наразі роль цієї інфекції в ЛХ широко не досліджувалася. В проведеному в Сполучених Штатах дослідженні ДНК SV40 була ізольована в 9% (n=30) зразків ЛХ.<sup>52</sup>

#### *Інші віруси*

Отримані незгоджені докази позитивного зв'язку між ЛХ та збудниками, що належать до інших представників сімейства вірусу простого герпесу, зокрема цитомегаловірусом (CMV) та вірусом герпесу людини 6 типу (HHV-6).<sup>2</sup>

#### *Умови, що сприяють інфекційній експозиції*

Було отримані обмежені докази зв'язку між ризиком лімфоми та факторами потенційного інфікування чи імунологічної стимуляції, зокрема суспільно-економічним статусом та скупченням дітей. В двох когортах суспільно-економічний статус не був незалежним фактором ризику<sup>38,54</sup>, подібний зв'язок також не повідомлявся і в інших когортах.<sup>55</sup> В одному дослідженні «випадок-контроль» було виявлено, що фактором ризику лімфоми у гомосексуалістів є наявність п'яти і більше рідних братів або сестер (ЗВ 3.6)<sup>56</sup>, хоча в інших роботах повідомлялося підвищення або зниження ризику лімфоми у зв'язку з рівнем освіти.<sup>57,58</sup> Недавно проведене популяційне дослідження «випадок-контроль» виявило підвищений ризик лімфоми у людей, що в пізньому віці перенесли поширені дитячі інфекційні хвороби, однак результати цієї роботи обмежені малим розміром досліджуваних родин.<sup>59</sup>

Ризик ЛХ у дорослих людей молодого віку мав сталий зв'язок з індикаторами більш високого соціального статусу в дитинстві, наприклад, проживання в помешканні на одну родину, невеликий розмір родини, перша або друга дитина, високий рівень освіти матері.<sup>2</sup> Ці зв'язки дали підстави висунути гіпотезу, що ЛХ у дорослих людей молодого віку може бути спричинена затриманою експозицією загальнопоширених дитячих інфекцій, що вплинуло на імунологічний контроль латентних онкогенних інфекцій і, як наслідок, призвело до хронічної антигенної стимуляції.<sup>2</sup> Цю гіпотезу підтримує той факт, що ризик ЛХ менший у тих молодих дорослих людей, які повідомляли невелику кількість перенесених в дитинстві інфекцій.<sup>60</sup> Ризик ЛХ в будь-якому віці недостовірно та помірно був вищий у тих, хто повідомляв вищий вік перенесення першої інфекції.<sup>57</sup> Аналогічний механізм скоріш за все притаманний і ЛХ у середньому віці із зростанням ризику у людей з більш високим рівнем освіти та із підвищенням ризику ЛХ в дитинстві та похилому віці у людей низьких суспільних класів.<sup>2</sup> Важливо зауважити відсутність доказів передачі лімфоми від одних людей іншим.

#### **2.3.3 Токсини оточуючого середовища та професійна діяльність**

В більшості досліджень професійна експозиція визначалася за назвою посад, що суттєво утруднює інтерпретацію за конкретними рівнями експозиції.

Професійний ризик	Рівень доказовості			
	НХЛ	Пос.	ЛХ	Пос.
Вплив пестицидів та гербіцидів є слабким фактором ризику лімфоми.	III-2	61	–	
Заняття сільським господарством є слабким фактором ризику	III-2	62	III-2	63
Робота в деревообробній промисловості є помірним фактором ризику лімфоми Ходжкіна.	–		III-2	64

### ***Вплив пестицидів, гербіцидів та сільськогосподарських чинників***

Хімічна експозиція від застосування та виробництві пестицидів і гербіцидів досліджувалася відносно ризику лімфоми та ЛХ. Скориговані дані вказують на підвищення ризику лімфоми<sup>15,61</sup>, однак щодо зв'язку з ЛХ, то дані непереконливі.<sup>64</sup> Вкладене дослідження «випадок-контроль» зразків сироватки, взятих до встановлення діагнозу лімфоми, виявило позитивний зв'язок між ризиком лімфоми та загальними поліхлорованими біфенілами (ПХБ), але не з дихлордифенілтрихлоретаном (ДДТ) та похідними сполуками або органохлоринами.<sup>65,66</sup> Однак автори цієї роботи зауважили, що не виключений слабкий зв'язок з органохлоринами в популяціях, де високий рівень експозиції.

У фермерів підвищений ризик лімфоми і, можливо, дещо підвищений ризик ЛХ. Мета-аналіз лімфоми серед фермерів виявив відносний ризик 1,1 (95% ДІ 1,03-1,19) для всіх досліджень загалом, та 1,26 (95% ДІ 1,15-1,37) для досліджень фермерів Сполучених Штатів.<sup>62</sup> Мета-аналіз ЛХ серед фермерів виявив відносний ризик 1,25 (95% ДІ 1,11-1,42) для всіх досліджень загалом, та 1,08 (95% ДІ 0,97-1,20) для когортних досліджень.<sup>63</sup> Лишилося нез'ясованим, які саме агенти є етіологічними чинниками цих зв'язків. Фермери зазнають впливу пестицидів, гербіцидів, фунгіцидів, інфекційних мікроорганізмів, розчинників, фарб, палива, мастил та пилу. Кожен з цих чинників має мінливий зв'язок з ризиком лімфоми та ЛХ. Крім того, харчовий раціон та рівень фізичної активності фермерів також дещо відрізняються від загальної популяції.

Для інших пов'язаних з тваринами професій, зокрема м'ясників (працівників скотобійні), інспекторів м'яса та ветеринарів також встановлено мінливий зв'язок із підвищенням ризику лімфоми та ЛХ. В цьому випадку є підстави припускати експозицію тваринних вірусів.

### ***Інші хімічні речовини***

Зв'язку між професійною експозицією розчинниками та лімфомою<sup>15</sup> чи ЛХ<sup>64</sup> не встановлено. Мета-аналіз даних когортних досліджень п'яти країн не виявив зростання смертності від лімфоми серед робітників, що зазнавали експозиції бензолу або нафтопродуктів з вмістом бензолу (стандартизований показник смертності: 0.90, 95% ДІ 0.82–0.98).<sup>67</sup>

Професійна експозиція фарб для волосся або індивідуальне використання цих фарб мало мінливий зв'язок з підвищенням ризику як лімфоми, так і ЛХ.<sup>68,69</sup> У дослідженнях ризику, пов'язаного з професійною експозицією хімічними речовинами фарб для волосся, скоріш за все мав місце змішувальний вплив супутньої посиленої експозиції інфекційних збудників через постійне контактування з клієнтами.

### ***Вплив сонячного проміння***

Обмежені аналітичні дані дають суперечливі свідчення зв'язку між сонячним УФО (міра потенційного впливу сонячного опромінення) та ризиком лімфоми. Когортні дані вказують на підвищення ризику<sup>74</sup>, а дані дослідження смертності «випадок-контроль» про зменшення ризику<sup>70</sup> серед постійних мешканців регіонів з підвищеним рівнем атмосферного УФО.

Жодне з проведених на цей час досліджень не надало відтворюваних оцінок індивідуальної професійної експозиції сонячного опромінення, оскільки всі ці роботи базувалися на назвах посад. Єдине когортне дослідження сонячної експозиції не виявило зв'язку між лімфомою та професійною експозицією сонячним опроміненням.<sup>54</sup> Результати трьох досліджень «випадок-контроль» були суперечливими<sup>70–72</sup> за виключенням підвищення ризику у фермерів. Декілька інших досліджень «випадок-контроль» за виключенням фермерів не виявили інших переконливо доведених професій на відкритому повітрі, які були б пов'язані з підвищенням ризику лімфоми. Відносна частка сонячного опромінення та експозиції гербіцидами й пестицидами в підвищенні ризику у фермерів, невідома.

Зв'язок між сонячним опроміненням та ризиком ЛХ не досліджувався.

### ***Інші види професійної експозиції***

Отримані хоча й неоднорідні, але збалансовані докази помірного позитивного зв'язку між працею в деревообробній промисловості та ЛХ.<sup>2,64</sup> Докази такого зв'язку з лімфомою слабкі й неузгоджені.

Епідеміологічні дослідження надали неузгоджені дані про підвищення ризику лімфоми в галузях промисловості, де має місце експозиція азбестового пилу та продуктів зварювання, а також серед працівників металургії, гумової промисловості, електриків та професій високого суспільно-економічного статусу.

#### 2.3.4 Медичні процедури та анамнез

Ризик медичних проблем та супутньої захворюваності	Рівень доказовості			
	НХЛ	Пос.	ЛХ	Пос.
Апендектомія в дитячому віці є помірним фактором ризику лімфоми.	III-2	73	–	
Рак шкіри є суттєвим фактором ризику лімфоми.	III-2	20	–	
Діабет є слабким фактором ризику лімфоми.	III-2	74	–	
Туберкульоз є помірним фактором ризику лімфоми.	III-2	75	–	
Інфекційний мононуклеоз є помірним фактором ризику лімфоми Ходжкіна.	–		III-2	2

#### *Іонізуюче опромінення*

Отримані не надто переконливі докази зв'язку між іонізуючим опроміненням та лімфомою.<sup>15</sup>

#### *Переливання крові*

Переливання крові може бути пов'язане з експозицією реципієнтів онкогенними вірусами та іншими імуномодуючими антигенними речовинами. Три когортні дослідження узгоджено продемонстрували дворазове підвищення ризику лімфоми після переливання крові. Дані останніх робіт вказують на сильний зв'язок з лімфомою низького ступеню.<sup>76</sup> Однак сім з восьми досліджень «випадок-контроль» не виявили підвищення ризику. Крім того, віднесення до критеріїв включення цих досліджень переливання крові за 12 місяців до встановлення діагнозу штучно підвищує ризик.<sup>77</sup> Тому наразі лишилося невідомим, чи то цей зв'язок зумовлений станом, що вимагав переливання крові, чи власне переливанням крові.

Зв'язок між переливанням крові та ЛХ не досліджувався.

#### *Вакцинація та медикаментозне лікування*

Наразі відсутні когортні дані про зв'язок між історією вакцинації та ризиком лімфоми. В одному дослідженні «випадок-контроль» для ризику лімфоми було виявлено достовірний захисний ефект (ЗВ 0.7) від уведення шести і більше вакцин;<sup>78</sup> наступний аналіз продемонстрував, що цей ефект обмежувався дифузним великоклітинним типом лімфоми.<sup>79</sup> Два дослідження «випадок-контроль» виявили зв'язок підвищення ризику лімфоми (ЗВ 2–3) з імунізацією від туберкульозу.<sup>31,79</sup> Одне дослідження ЛХ «випадок-контроль» продемонструвало захисний ефект імунізації від правця (ЗВ 0.5) та дифтерії (ЗВ 0.6), та відсутність зв'язку з імунізацією від віспи та поліомієліту.<sup>31</sup>

Зв'язок між нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) та ризиком лімфоми непереконливий і можливе змішуватися з боку показань до застосування цих препаратів.<sup>38</sup> Одні дослідження повідомляли достовірне підвищення ризику, а інші виявляли достовірне зменшення ризику.



### **Видалення апендициту та мигдалин**

Видалення мигдалин не є фактором ризику лімфоми. Разом з тим, хоча певні мішані епідеміологічні дані вказують на відсутність зв'язку ризику ЛХ у дорослих людей молодого та середнього віку з видаленням мигдалин, зв'язок з проявом цієї хвороби в похилому віці лишається нез'ясованим.<sup>2</sup>

Нещодавно опубліковане когортне дослідження, що проводилося в Данії та Швеції, повідомило 20–50% зростання частоти лімфоми після видалення апендициту в дитячому віці, однак це не поширювалося на ЛХ.<sup>73</sup>

### **Медичні стани**

Між ризиком лімфоми та меланою й немеланоцитарним раком шкіри існує взаємний зв'язок. Це є ще одним опосередкованим доказом позитивного зв'язку з сонячним опроміненням.<sup>20</sup>

Дані когортних (не «випадок-контроль») досліджень вказують на підвищення ризику меланоми у дорослих людей після прояву діабету, хоча ступінь такого зростання ризику невідомий (BP=1.2–2.2).<sup>74,80</sup>

Дані когортних та «випадок-контроль» досліджень загалом узгоджено свідчать про подвоєння ризику лімфоми у людей, що в минулому хворіли на туберкульоз.<sup>75</sup> Когортні результати вказували достовірний зв'язок лише із тяжкими інфекціями, що були діагностовано за декілька років до цього.<sup>75</sup> Підвищення ризику може бути зумовлене як самими інфекціями, так і початковою схильністю до них чи асоційованою експозицією.

Хоча ці стани й вимагають імуносупресивної терапії, але запальна хвороба кишечника, виразковий коліт та хвороба Крона, не виявили зв'язку з ризиком лімфоми, хоча ризик ЛХ можуть збільшувати майже в чотири рази.<sup>81</sup>

Докази зв'язку лімфоми з такими алергічними захворюваннями, як екзема, астма, сінна гарячка, загальна алергія чи алергія на рослини, пил, харчові продукти, тварин, фармакологічні засоби та укуси/жалення комах, є слабкими і неузгодженими.<sup>82</sup> Повідомлялося як достовірне збільшення, так і достовірне зменшення ризику, хоча в більшості досліджень зв'язку встановлено не було.

Зв'язок між перенесеним в минулому інфекційним мононуклеозом (ІМ) та ризиком лімфоми сумнівний, оскільки два дослідження «контроль-випадок» повідомляли достовірно позитивний зв'язок<sup>59,83</sup>, хоча в інших роботах стверджувався достовірний захисний ефект від дифузної великоклітинної лімфоми.<sup>79</sup> Як вказано вище (п. 2.3.2 «Інфекційні збудники»), ІМ збільшує ризик ЛХ у два-три рази<sup>2</sup>, і цей зв'язок не можна пояснити лише змішувальним впливом соціального класу.

### **2.3.5 Спосіб життя**

Пов'язані із способом життя ризику	Рівень доказовості			
	НХЛ	Пос.	ЛХ	Пос.
Тютюнопаління подвоює ризик фолікулярної лімфоми та лімфоми Ходжкіна.	III-2	84	III-2	82
Прийом вітамінних харчових добавок не впливає на ризик лімфоми.	III-2	55		

### **Паління**

Зв'язок між палінням цигарок та ризиком лімфоми сумнівний.<sup>85</sup> Однак висновки нещодавніх добре спланованих досліджень узгоджено продемонстрували подвоєння ризику лімфоми фолікулярного підтипу.<sup>84</sup>

Після зважування результати когортних та «випадок-контроль» досліджень підтверджували зв'язок (ЗВ 1.5–2.0) між тютюнопалінням та ЛХ. Останнє популяційне дослідження чоловіків «випадок-контроль» виявило сильний зв'язок із змішаноклітинним підтипом лімфоми.<sup>86</sup>

#### *Алкоголь*

Численні дослідження виявили захисний ефект від вживання алкоголю, зокрема вина, щодо ризику лімфоми<sup>87</sup>; однак остаточно цей зв'язок не доведений, зокрема щодо кількості та виду алкоголю й конкретних підтипів лімфоми.

Наразі не проводилися когортні дослідження зв'язку між споживанням алкоголю та ризиком ЛХ, оскільки госпітальні «випадок-контроль» дослідження алкоголю й інших харчових факторів не дозволяють встановити достовірні зв'язки.<sup>88</sup>

#### *Фізична активність*

Теоретично фізична активність та надмірна вага мають впливати на імунну функцію. Однак фізична активність не виявила зв'язку з ризиком лімфоми<sup>89</sup>, а щодо надмірної ваги, то дані когортних та «випадок-контроль» досліджень неоднозначні.<sup>89</sup> Одне когортне дослідження, в якому досліджувалися всі види раку, встановило достовірний зв'язок між ожирінням та ЛХ у чоловіків (SIR=3.3),<sup>90</sup> однак дослідження зв'язку між фізичною активністю та ризиком ЛХ не проводилися.

#### *Харчування*

Повідомлялося, що раціон з великим вмістом жирів та м'ясопродуктів подвоює ризик лімфоми<sup>91,92</sup>, однак ці дані неузгоджені і не виключений змішувальний вплив гербіцидів та пестицидів. Дослідження споживання риби «випадок-контроль» не виявило зв'язку з лімфою.<sup>93</sup>

Результати двох когортних та чотирьох досліджень «випадок-контроль» не показали зв'язку між ризиком лімфоми та вживанням фруктів й овочів, хоча мала місце тенденція захисного ефекту.<sup>94</sup> Крім того, зважені дані трьох когортних та одного дослідження «випадок-контроль» дають підстави припустити відсутність захисного ефекту або навіть шкоду від вживання вітамінних харчових добавок стосовно ризику лімфоми.<sup>55,95</sup>

Когортні та «випадок-контроль» дослідження одностайно свідчать про відсутність зв'язку між ризиком лімфоми та споживанням чаю<sup>96</sup> чи кави<sup>88</sup>. Зв'язок із споживанням молока сумнівний.<sup>91</sup> Нітрати, що містяться в питній воді, здатні розщеплюватися на канцерогенні сполуки. Однак жодне з проведених когортних та «випадок-контроль» досліджень не виявило зв'язку між рівнями нітратів в питній воді та ризиком лімфоми.<sup>97</sup>

Також відсутні конкретні висновки щодо харчового раціону та ЛХ; два когортні та чотири госпітальних дослідження «випадок-контроль» досліджували, як правило, один вид їжі та один тип вітаміну.<sup>88,93</sup>

#### **2.3.6 Репродуктивні та гормональні фактори**

Статевим гормонам притаманні імуномодулюючі ефекти. Результати когортних досліджень свідчать про слабкий захисний або нульовий вплив вагітності на ризик лімфоми.<sup>98</sup> В одному дослідженні було встановлено достовірний захисний ефект (ВР=0.5) вигодовування грудним молоком двох і більше дітей порівняно з жінками, що не годували.<sup>89</sup> Разом з тим дані тієї ж когорти жінок продемонстрували слабкий позитивний зв'язок із замісною гормональною терапією (ЗГТ) та сильний позитивний зв'язок з фолікулярним підтипом лімфоми.<sup>99</sup>

Хоча результати одного з перших когортних досліджень підтримали гіпотезу захисного впливу вагітності на ЛХ<sup>100</sup>, останні когортні дослідження цього не підтвердили.<sup>101,102</sup> Дослідження зв'язку між ЛХ та ЗГТ не проводилися.

#### **2.3.7 Генетична схильність**

Наразі відсутні дані про те, що у членів однієї родини лімфома виникає з більшою частотою<sup>15</sup> (за виключенням випадків родинного анамнезу лімфоми, ЛХ або лейкозу у близьких кровних родичів) (ВР 3–4).<sup>103</sup> Сильний зв'язок між рідкісними формами генетичного імунного

дефіциту та ризиком лімфоми дає підстави припустити можливість зв'язку з поліморфізмом генів, що контролюють імунну функцію. Однак досі не вдалося встановити конкретного генетичного поліморфізму, який би був незалежним прогностичний фактором ризику лімфоми.

Отримані певні свідчення генетичної схильності до ЛХ. Так ризик ЛХ вище очікуваного між рідними братами та сестрами (але не між чоловіком та дружиною) та між монозиготними (але не дизиготними) близнюками. Це дає підстави припустити або ж вплив пов'язаних з імунною компетентністю генетичних факторів, або ж вплив на дітей однакових факторів оточуючого середовища.<sup>2</sup> Також існує слабкий позитивний зв'язок між ризиком ЛХ та генами, продукти яких впливають на регуляцію імунних реакцій, наприклад HLA-генами (HLA-лейкоцитарний антиген людини).<sup>9</sup> Також було встановлено зв'язок з онкогеном *bcl-2* та геном *p53*.<sup>9</sup> Для повного розуміння лімфоми та ЛХ необхідно вивчити взаємозв'язок між генетичним поліморфізмом та факторами оточуючого середовища.

## 2.4 Висновки

Наразі переконливо доведеними сильними факторами ризику лімфоми є лише імунний дефіцит та певні специфічні інфекції, але при цьому варто враховувати невелику частку таких випадків. Питання про важливість такого чинника, яка слабкий субклінічний імунний дефіцит, всебічно не вивчене. Серед інших менш переконливо доведених факторів ризику – тютюнопаління, фермерство, гербіциди/пестициди, специфічні медичні стани та споживання надмірної кількості тваринних жирів і м'яса. УФО сонячного світла лишається теоретичним фактором ризику лімфоми, оскільки докази опосередковані і необхідне остаточне підтвердження даними досліджень з всебічною кількісною оцінкою тривалості життя при інтенсивному сонячному опроміненні.

Встановленими факторами ризику ЛХ є імунний дефіцит та інфікування ВЕБ. Серед інших факторів ризику чинники, що посилюють вплив на дітей інфекційних збудників, а також інфекційний моноклеоз, тютюнопаління, фермерство, робота в деревообробній промисловості та генетична схильність.

Таким чином, лімфома та ЛХ характеризуються комплексною етіологією, яка загалом вивчені недостатньо. Незважаючи на всебічний опис важливих причин цих захворювань, треба враховувати, що ці описи стосуються лише невеликої частки випадків.

## 2.5 Список літератури

1. Australian Institute of Health and Welfare, Australasian Association of Cancer Registries. Cancer in Australia 2001. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2004.
2. Mueller NE. Hodgkin's Disease. In: Schottenfeld D, Fraumeni JJ (eds.) Cancer Epidemiology and Prevention. New York: Oxford Press, 1996.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361–92.
4. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
5. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer 1982; 49: 2112–35.
6. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988; 1: 292–3.
7. Glaser SL, Dorfman RF, Clarke CA. Expert review of the diagnosis and histologic classification of Hodgkin disease in a population-based cancer registry: interobserver reliability and impact on incidence and survival rates. Cancer 2001; 92: 218–24.
8. Australian Institute of Health and Welfare, Australasian Association of Cancer Registries. Cancer in Australia 2000. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2003.
9. Michels KB. The origins of Hodgkin's disease. Eur J Cancer Prev 1995; 4: 379–88.

10. Hartge P, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Surv* 1994; 19–20:423–53.
11. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52: 5432s–40s.
12. Carli PM, Boutron MC, Maynadie M, Bailly F, Caillot D, Petrella T. Increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas: evidence for a recent sharp increase in France independent of AIDS. *Br J Cancer* 1994; 70: 713–5.
13. Gurney KA, Cartwright RA. Increasing incidence and descriptive epidemiology of extranodal non-Hodgkin lymphoma in parts of England and Wales. *Hematol J* 2002; 3: 95–104.
14. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer 2003; VIII.
15. Scherr PA, Mueller NE. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JJ (eds.) *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996.
16. McMichael AJ, Giles GG. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma? *Br J Cancer* 1996; 73: 945–50.
17. Bentham G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 1996; 312: 1128–31.
18. Hartge P, Devesa SS, Grauman D, Fears TR, Fraumeni JF, Jr. Non-Hodgkin's lymphoma and sunlight. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 298–300.
19. Newton R. Solar ultraviolet radiation is not a major cause of primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma. *BMJ* 1997; 314: 1483–4.
20. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ* 1995; 310: 1491–5.
21. Boffetta P, Brennan P, Butler J, Maynadine M. Lymphomas. In: Neugeit AI, Meadows AT, Robinson E (eds.) *Multiple primary cancers*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
22. Brennan P, Coates M, Armstrong B, Colin D, Boffetta P. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br J Cancer* 2000; 82: 1344–7.
23. Cartwright R, McNally R, Staines A. The increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the possible role of sunlight. *Leuk Lymphoma* 1994; 14: 387–94.
24. Hemminki K, Jiang Y, Steineck G. Skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma as second malignancies. Markers of impaired immune function? *Eur J Cancer* 2003; 39: 223–9.
25. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1442–6.
26. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514–6.
27. Rowlings PA, Curtis RE, Passweg JR, et al. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3122–7.
28. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999; 13: 839–43.
29. Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PK, Law MG, Kaldor JM. Rates of non-AIDSdefining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002; 16: 1155–61.
30. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5465s–7s.

31. Tavani A, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Carbone A. Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 59–64.
32. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, et al. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med* 1989; 321: 784–9.
33. Mueller N. Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 Suppl 1:S5–10.
34. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: S328–S336.
35. Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999; 83: 481–5.
36. Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000; 14: 133–40.
37. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351: 1833–9.
38. Cerhan JR, Anderson KE, Janney CA, Vachon CM, Witzig TE, Habermann TM. Association of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use with incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2003; 106: 784–8.
39. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287: 1413–9.
40. Bjornadal L, Lofstrom B, Yin L, Lundberg IE, Ekblom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 66–71.
41. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjogren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 201–4.
42. International Agency for Research on Cancer, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoma herpes virus/human herpes virus 8. 70 edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997.
43. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347–53.
44. Cannon M, Cesarman E. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus and acquired immunodeficiency syndrome-related malignancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 409–19.
45. Jaffett RF. Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1:23–9.
46. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575–7.
47. Manns A, Cleghorn FR, Falk RT, et al. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. The HTLV Lymphoma Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1447–50.
48. Musto P. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association. *Clin Lymphoma* 2002; 3: 150–60.
49. Rabkin CS, Tess BH, Christianson RE, et al. Prospective study of hepatitis C viral infection as a risk factor for subsequent B-cell neoplasia. *Blood* 2002; 99: 4240–2.
50. Grulich AE, Olsen SJ, Luo K, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a sexually transmissible infection? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 387–93.
51. Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, et al. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002; 359: 817–23.

52. Shivapurkar N, Harada K, Reddy J, et al. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. *Lancet* 2002; 359: 851–2.
53. MacKenzie J, Wilson KS, Perry J, Gallagher A, Jarrett RF. Association between simian virus 40 DNA and lymphoma in the United Kingdom. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1001–3.
54. Adami J, Gridley G, Nyren O, et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 80: 641–5.
55. Zhang SM, Giovannucci EL, Hunter DJ, et al. Vitamin supplement use and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women and men. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1056–63.
56. Holly EA, Lele C. Non-Hodgkin's lymphoma in HIV-positive and HIV-negative homosexual men in the San Francisco Bay Area: allergies, prior medication use, and sexual practices. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15: 211–22.
57. Vineis P, Miligi L, Crosignani P, et al. Delayed infection, family size and malignant lymphomas. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 907–11.
58. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Education and cancer risk. *Cancer* 1992; 70: 2935–41.
59. Vineis P, Crosignani P, Sacerdote C, et al. Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 431–6.
60. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer* 2000; 82: 1117–21.
61. De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, et al. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* 2003; 60: E11.
62. Khuder SA, Schaub EA, Keller-Byrne JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 255–61.
63. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA, Tano BD. Meta-analysis of Hodgkin's disease among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 436–41.
64. McCunney RJ. Hodgkin's disease, work, and the environment. A review. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 36–46.
65. Rothman N, Cantor KP, Blair A, et al. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997; 350: 240–4.
66. Cantor KP, Strickland PT, Brock JW, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines: beta-hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 179–83.
67. Wong O, Raabe GK. Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to benzene in a multinational cohort of more than 308,000 petroleum workers, 1937 to 1996. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 554–68.
68. Correa A, Jackson L, Mohan A, Perry H, Helzlsouer K. Use of hair dyes, hematopoietic neoplasms, and lymphomas: a literature review. II. Lymphomas and multiple myeloma. *Cancer Invest* 2000; 18: 467–79.
69. La Vecchia C, Tavani A. Hair dyes and lymphoid neoplasms: an update. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 409–12.
70. Freedman DM, Zahm SH, Dosemeci M. Residential and occupational exposure to sunlight and mortality from non-Hodgkin's lymphoma: composite (threefold) case-control study. *BMJ* 1997; 314: 1451–5.
71. Scherr PA, Hutchison GB, Neiman RS. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure. *Cancer Res* 1992; 52: 5503s–9s.
72. van Wijngaarden E, Savitz DA. Occupational sunlight exposure and mortality from non-Hodgkin lymphoma among electric utility workers. *J Occup Environ Med* 2001; 43: 548–53.
73. Cope JU, Askling J, Gridley G, et al. Appendectomy during childhood and adolescence and the subsequent risk of cancer in Sweden. *Pediatrics* 2003; 111: 1343–50.

74. Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, et al. Medical history risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in older women. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 314–8.
75. Askling J, Ekbom A. Risk of non-Hodgkin's lymphoma following tuberculosis. *Br J Cancer* 2001; 84: 113–5.
76. Cerhan JR, Wallace RB, Dick F, et al. Blood transfusions and risk of non-Hodgkin's lymphoma subtypes and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 361–8.
77. Zhu J, Zhu K, Levine RS, Caplan LS. Re: 'Blood transfusions as a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma in the San Francisco Bay area: a population based study'. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1052.
78. Holly EA, Lele C, Bracci PM, McGrath MS. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 375–89.
79. Holly EA, Bracci PM. Population-based study of non-Hodgkin lymphoma, histology, and medical history among human immunodeficiency virus-negative participants in San Francisco. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 316–27.
80. Weiderpass E, Gridley G, Ekbom A, Nyren O, Hjalgrim H, Adami HO. Medical history risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in older women. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 816–7.
81. Bebb JR, Logan RP. Review article: does the use of immunosuppressive therapy in inflammatory bowel disease increase the risk of developing lymphoma? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1843–9.
82. Briggs NC, Levine RS, Brann EA. Allergies and risk of non-Hodgkin's lymphoma by subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 401–7.
83. Levine R, Zhu K, Gu Y, et al. Self-reported infectious mononucleosis and 6 cancers: A population-based, case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 211–4.
84. Morton LM, Holford TR, Leaderer B, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes among women. *Br J Cancer* 2003; 89: 2087–92.
85. Peach HG, Barnett NE. Critical review of epidemiological studies of the association between smoking and non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 2001; 19: 67–80.
86. Briggs NC, Hall HI, Brann EA, Moriarty CJ, Levine RS. Cigarette smoking and risk of Hodgkin's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1011–20.
87. Briggs NC, Levine RS, Bobo LD, Haliburton WP, Brann EA, Hennekens CH. Wine drinking and risk of non-Hodgkin's lymphoma among men in the United States: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 454–62.
88. Tavani A, Pregnolato A, Negri E, et al. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. *Nutr Cancer* 1997; 27: 256–60.
89. Cerhan JR, Janney CA, Vachon CM, et al. Anthropometric characteristics, physical activity, and risk of non-Hodgkin's lymphoma subtypes and B-cell chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 527–35.
90. Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 13–21.
91. Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, et al. Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996; 275: 1315–21.
92. Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, et al. Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1751–8.
93. Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 85–90.

94. Zhang SM, Hunter DJ, Rosner BA, et al. Intakes of fruits, vegetables, and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 477–85.
95. Zhang SM, Calle EE, Petrelli JM, Jacobs EJ, Thun MJ. Vitamin supplement use and fatal non-Hodgkin's lymphoma among US men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1064–70.
96. Zheng W, Doyle TJ, Kushi LH, Sellers TA, Hong CP, Folsom AR. Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 175–82.
97. Weyer PJ, Cerhan JR, Kross BC, et al. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study. *Epidemiology* 2001; 12: 327–38.
98. Cerhan JR, Habermann TM, Vachon CM, et al. Menstrual and reproductive factors and risk of non-Hodgkin lymphoma: the Iowa women's health study (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 131–6.
99. Cerhan JR, Vachon CM, Habermann TM, et al. Hormone replacement therapy and risk of non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1466–71.
100. Kravdal O, Hansen S. Hodgkin's disease: the protective effect of childbearing. *Int J Cancer* 1993; 55: 909–14.
101. Kravdal O, Hansen S. The importance of childbearing for Hodgkin's disease: new evidence from incidence and mortality models. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 737–43.
102. Lambe M, Hsieh CC, Tsaih SW, Adami J, Glimelius B, Adami HO. Childbearing and the risk of Hodgkin's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 831–4.
103. Linet MS, Pottern LM. Familial aggregation of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5468s–73s.



## РОЗДІЛ 3 КЛАСИФІКАЦІЯ

### 3.1 Вступ

Точний діагноз лежить в основі лікування лімфом. Історично склалося так, що конкуруючі класифікації лімфом були джерелом розчарування для патологів, клініцистів та епідеміологів. В 1994 році було запропоновано переглянути Європейсько-Американську класифікацію новоутворень лімфоїдної тканини (REAL)<sup>1</sup>, що стало переломною подією в області діагностики та лікування лімфом. Класифікація ВООЗ 2001 року<sup>2</sup> базувалася на принципах класифікації REAL. Таким чином було досягнуто міжнародного консенсусу серед експертів гематологів. Ця класифікація була використана і в даному керівництві. Як в класифікації REAL, так і в класифікації ВООЗ включені не лише морфологічні принципи, але й імунофенотипічні, клінічні характеристики кожної з нозологічних одиниць.

Інколи діагноз може бути встановлено з великою (але не абсолютною) достовірністю на основі базового морфологічного дослідження (наприклад, при фолікулярній лімфомі), але в більшості випадків для уточнення діагнозу необхідно провести імунофенотипування та/або генотипування. Таким чином, лабораторії повинні мати достатнє технічне забезпечення для виконання даних діагностичних методів. Важливість тих чи інших діагностичних параметрів варіює залежно від типу лімфоми.

Так у випадку Т- і НК-клітинних лімфом, клінічні дані та локалізація (нодальна чи екстранодальна) процесу часто більш важлива, ніж дані морфологічного дослідження. Морфолог відіграє ключову роль не лише у встановленні правильного діагнозу, він також повинен гарантувати, що біопсійний матеріал підібраний належним чином. Подальші додаткові дослідження допоможуть встановити що саме необхідно в кожному індивідуальному випадку.

Отже, в кожному окремому випадку немає необхідності у використанні усіх діагностичних тестів.

#### **Коментар робочої групи:**

*В Україні відсутні спеціальності “патолог” та “гематопатолог”. Даним спеціальностям в Україні відповідає спеціальність “патологоанатом”.*

### 3.2 Таксономічна структура

Згідно класифікації ВООЗ розрізняють наступні лімфопроліферативні захворювання: неоплазії з *В-клітин*, *Т-клітин*, *НК-клітин*, а також *Лімфома Ходжкіна*.<sup>12</sup> Лімфопроліферативні захворювання (ЛПЗ), асоційовані з первинними чи набутими імунодефіцитами, класифікуються окремо в рамках схеми ВООЗ, і включають в себе посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання. Класифікація передбачає поділ лімфопроліферативних захворювань на В-, Т- та НК-клітинні новоутворення, пухлини з клітин-попередників та зі зрілих (периферичних) клітин. У всіх можливих випадках припущено походження і надано ступінь лімфоїдного диференціювання. В класифікації визначені специфічні клінікопатологічні одиниці і згруповані відповідно до того чи вони представлені, в основному, як поширені/ лейкозні захворювання, як первинні екстранодальні захворювання, або переважно нодальні лімфоми. Оскільки багато факторів впливають на клінічну картину будь-якої лімфоми, гістологічні та клінічні ознаки не враховані в класифікації ВООЗ. Справді, Клінічний Консультативний комітет ВООЗ виступив проти будь-якого клінічного групування.<sup>3</sup>

*Саме тому клініцист і патолог повинні бути знайомі з морфологічним та клінічним спектром кожної діагностичної категорії, щоб визначити терапію та передбачити результат.*

Проте, при лікуванні лімфоми, різні категорії класифікації ВООЗ підпадають під різні клінічні групи, наприклад, індолентні, агресивні, високоагресивні лімфоми (див табл 3.1). Це забезпечує основу для обговорення питань ведення лімфоми в даних настановах.

### 3.3 Затвердження схеми ВООЗ

Міжнародна клінічна оцінка і затвердження класифікації REAL була проведена за допомогою Non-Hodgkins Lymphoma Classification Project<sup>4,5</sup>. Дана класифікація створена з високою діагностичною точністю (більше 95% випадків з адекватними матеріалами) і стала кращою, ніж будь-яка попередня класифікація. Діагностична точність недостатньо хороша для деяких категорій, таких як лімфоплазмочитарна лімфома, нодальна лімфома маргінальної зони, і атипичних Лімфоми Беркітта, а також для встановлення типу фолікулярної лімфоми. Була чітко встановлена важливість імунофенотипування для деяких нозологічних форм, було чітко визначено, що імунофенотипування має важливе значення для діагностики Т-клітинної лімфоми. Клінічну значимість імунофенотипу було підтверджено в інших великих дослідженнях, які підтверджують, що Т-клітинний фенотип є незалежним значимим негативним прогностичним фактором.<sup>6, 7</sup> Класифікація має клінічне значення, тому що різні нозологічні одиниці значно різняться клінічними ознаками<sup>5</sup> і рівнем виживаності<sup>4, 5,8</sup> і було визначено клінічні фактори, такі як Міжнародний Прогностичний Індекс<sup>9</sup>, які мають вирішальне значення у визначенні лікування і результату лікування будь-якого типу лімфом. Використання класифікації REAL, показало хороше діагностичне узгодження між академічним центром та практичними лікарями.<sup>10</sup> Кілька досліджень, що на даний час опубліковані показують частоту різних підтипів лімфом з точки зору REAL / ВООЗ класифікацій.<sup>7,11-17</sup> Ці дослідження також підкреслюють важливі географічні відмінності в частоті різних типів лімфом.

### 3.4 Загальні форми лімфом

З 36 конкретних нозологічних одиниць у класифікації НХЛ (без урахування імунодефіцит-асоційованих ЛПЗ), переважну більшість складають дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома (ДВВКЛ) і фолікулярної лімфоми (ФЛ), та становлять > 50% всіх неходжкінських лімфом (НХЛ). В глобальному масштабі В-клітинні лімфоми складають більше 85% всіх НХЛ; принаймні, в західних країнах, Т-НХЛ складають менш 15% всіх НХЛ, і більшість з них потрапляють в категорію неспецифікованих.<sup>4</sup> Можливо, та меншість лімфом, що зустрічаються в повсякденній практиці, потребує великих допоміжних досліджень для встановлення достовірного діагнозу.

### 3.5 Труднощі в класифікації

Хоч в класифікації ВООЗ не вказується, але згадується в класифікації REAL, невелика частина лімфом потрапляє в категорію некласифікованих у зв'язку з неякісним проведенням гістологічного дослідження, імунофенотипування, генотипування, або просто тому що деякі лімфоми не підпадають під класифікацію не зважаючи на адекватне обстеження. В таких випадках необхідно проводити класифікацію на стільки, на скільки дозволять наявні дані, але можливо, що віднесення до певної категорії буде неможливим через недостатність мінімальних критеріїв, що необхідні для цього. Так наприклад, такі лімфоми можуть бути представлені як В-клітинні лімфоми, некласифіковані, високого ступеню злоякісності, зважаючи на високу проліферативну активність, або просто В-клітинні лімфоми некласифіковані.

Наприклад, в рідкісних випадках при лімфомах «сірої зони» досить часто важко встановити різницю між ЛХ та НХЛ, навіть якщо матеріал в руках досвідченого експерта гематопатолога, що пов'язано з імунотипічними та морфологічними співпадіннями.<sup>18-20</sup> Зазвичай це стосується 2 варіантів Лімфоми Ходжкіна (нодулярний варіант з лімфоїдною перевагою і класичний варіант багатий лімфоцитами) потребують диференційної діагностики з анапластичною В-клітинною лімфомаю, медіастинальною В-крупноклітинною лімфомаю, В-клітинною лімфомаю багатою Т-клітинами за рахунок відсутності прийнятих узгоджених критеріїв диференційної діагностики.<sup>20</sup> Деякі з цих лімфом «сірої зони» можуть представляти істинні біологічні переходи між ЛХ і НХЛ, а інші, незважаючи на морфологічні та імунофенотипічні перекриття, є біологічно не пов'язані.

В класифікації ВООЗ також не йдеться конкретно про поєднані лімфоми, які визначаються як синхронна поява двох або більше морфологічно різних типи НХЛ і / або ЛХ, що відбувається в одному і тому ж лімфатичних вузлів або екстранодальних тканинах<sup>21</sup> і, які можуть бути або не бути клонально пов'язані.<sup>22-24</sup> Вони можуть приймати форму поєднаних В-клітинних лімфоми (найчастіше), поєднаних Т-клітинних лімфом (рідко), поєднаних В-і Т-клітинні лімфом, або поєднаних ЛХ та НХЛ.<sup>21, 25,26</sup>

Гістологічна безладність при лімфомі може також відбуватися синхронно або послідовно в різних анатомічних структурах і може бути або не бути клонально пов'язаною.<sup>27, 28</sup> Принаймні, деякі з таких випадків представляють собою прогресування лімфоми в один більш агресивний тип. Всі вказані суперечливі ознаки повинні бути включені у звіт про діагностику.

### **3.6 Альтернативні класифікації**

Останнім часом EORTC запропоновано нову схему класифікації лімфом шкіри. Автори відмічають, що клініко-патологічні аспекти лімфом шкіри не знайшли відображення в схемі ВООЗ. Ми рекомендуємо користування класифікацією ВООЗ для усіх форм лімфом, зважаючи на те, що переважна частина даних по рівню виживаності при лімфомах шкіри була опублікована згідно класифікації EORTC (Європейська організація з питань дослідження і лікування раку). Див табл. 3.1

#### **Ключове положення**

Класифікація гемобластозів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) є міжнародно визнаною і повинна бути основою для класифікації, діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань.

Табл 3.1 ВООЗ Класифікація лімфом

**В-КЛІТИННІ НЕОПЛАЗМИ**

Пухлини з В-клітин-попередників  
 В-лімфобластна хронічна лімфолейкемія/лімфома з клітин попередників  
 Пухлини зі зрілих В-клітин  
 В-клітинна хронічна лейкемія/лімфома з малих лімфоцитів  
 В-клітинна пролімфоцитарна лейкемія  
 Лімфоплазмоцитарна лімфома  
 Лімфома з клітин маргінальної зони селезінки  
 Волосатоклітинний лейкоз  
 Плазмоклітинна лімфома  
 Солітарна кісткова плазмоцитома  
 Позакісткова плазмоцитома  
 Екстранодальна лімфома з клітин маргінальної зони з мукоз-асоційованої тканини  
 Нодальна лімфома з клітин маргінальної зони  
 Фолікулярна лімфома  
 Лімфома з клітин мантиї  
 Дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома  
 Медіастинальна (тимічна) крупноклітинна В-клітинна лімфома  
 Інтраваккулярна крупно клітинна В-клітинна лімфома  
 Первинна лімфома у вигляді ексудату  
 Лімфома Беркіта/ лейкемія  
 В-клітинні проліферації з неясними злоякісними властивостями  
 Лімфоматоїдний гранульоматоз  
 Посттрансплантаційні лімфопроліферативні розлади, поліморфні

**Т- та НК- КЛІТИННІ НЕОПЛАЗМИ**

Пухлини з Т-клітин-попередників  
 Т-лімфобластна лімфома/лейкоз з клітин-попередників  
 Бластна НК-клітинна лімфома\*\*  
 Пухлини зі зрілих Т- і НК-клітин  
 Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз  
 Лімфолейкоз з грануловмісних Т-клітин  
 Агресивний лейкоз з НК-клітин  
 Т-клітинна лімфома/лейкоз дорослих  
 Екстранодальна НК-/Т-клітинна лімфома, назальний тип  
 Т-клітинна лімфома ентеропатичного типу  
 Підшкірна панікулоподібна Т-клітинна лімфома  
 Грибовидний мікоз  
 Синдром Сезарі  
 Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома  
 Периферична Т-клітинна лімфома, не специфікована  
 Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома  
 Анапластична лімфома з великих клітин  
 Т-клітинна проліферати з неясними злоякісними властивостями  
 Лімфоматоїдний папульоз

**ЛІМФОМА ХОДЖКІНА**

Варіант лімфоми Ходжкіна з перевагою лімфоцитів, нодулярний  
 Класичні варіанти лімфоми Ходжкіна  
 Варіант лімфоми Ходжкіна з нодулярним характером склерозу  
 Класичний варіант лімфоми Ходжкіна багатий лімфоцитами  
 Змішаноклітинний варіант лімфоми Ходжкіна  
 Варіант лімфоми Ходжкіна з лімфоцитарним виснаженням

**ГІСТІОЦИТАРНІ ТА ДЕНДРИТОКЛІТИННІ НОВОУТВОРЕННЯ**

Макрофагальна/гістіоцитарна неоплазія  
 Гістіоцитарна саркома  
 Неоплазії із дендритних клітин  
 Гістіоцитоз клітин Лангерганса  
 Саркома з клітин Лангерганса  
 Саркома/пухлина з інтедігітальних дендритних клітин  
 Саркома/пухлина з фолікулярних дендритних клітин  
 Некласифікована саркома з дендритних клітин

## МАСТОЦИТОЗИ

Шкірний мастоцитоз  
 Індолентний системний мастоцитоз  
 Системний мастоцитоз з супутнім клональним, гематологічним нетучно-клітинним захворюванням  
 Агресивний системний мастоцитоз  
 Тучно-клітинна лейкемія  
 Тучно-клітинна саркома  
 Екстрашкірна мастоцитома

Примітки: Таблиця змінена з метою виключення мієлопроліферативних захворювань, мієлоїдних лейкемій і мастоцитозу.

\* Морфологічний код Міжнародної класифікації хвороб (МКБ-О), третє видання. Кодування: /3 для злоякісних пухлин і /1 для процесів низько або невизначеного потенціалу злоякісності.

\*\* Новоутворення невизначеного походження і стадії диференціювання.

### **Коментар робочої групи:**

*Робоча група вважає необхідним навести Класифікацію лімфоїдних новоутворень ВООЗ 2008 року (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.), яка є чинною на момент написання адаптованої клінічної настанови, застосовуються спеціалістами, в тому числі в Україні, для визначення лімфоїдних новоутворень.*

## **Класифікація новоутворень із зрілих В-клітин , Т-клітин, НК-клітин ВООЗ (2008)**

Пухлини із зрілих (периферичних) В-клітин:

- Хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів;
- В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
- В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки;
- Волосатоклітинний лейкоз;
- Лімфома із ураженням селезінки, некласифікована;
  - Дифузна дрібноклітинна В-клітинна лімфома червоної пульпи селезінки
  - Варіант волосатоклітинного лейкозу
- Лімфоплазмозитарна лімфома;
- Макроглобулінемія Вальденстрема
- Хвороби важких ланцюгів
  - Хвороба  $\alpha$ -важких ланцюгів
  - Хвороба  $\gamma$ -важких ланцюгів
  - Хвороба  $\mu$ -важких ланцюгів
- Плазмоклітинна мієлома
- Солітарна кісткова плазмоцитома
- Позакісткова плазмоцитома
- Екстронодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони MALT-типу;
- Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони
- Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони дитячого віку
- Фолікулярна лімфома
- Фолікулярна лімфома дитячого віку
- Первинна лімфома із ураженням фолікулярних центрів шкіри,
- Мангійноклітинна лімфома;
- Дифузна В-великоклітинна лімфома
  - В-великоклітинна лімфома багата Т-клітинами/гістіоцитами
  - Первинна В-великоклітинна лімфома ЦНС
  - Первинна шкірна В-великоклітинна лімфома з локалізацією на нижніх кінцівках

- ЕБВ+диффузна В-великоклітинна лімфома людей похилого віку
- Диффузна В-великоклітинна лімфома асоційована з хронічним запаленням
- Лімфоїдний гранулематоз
- В-великоклітинна лімфома середостіння
- Інтравакулярна В-великоклітинна лімфома
- ALK+ В-великоклітинна лімфома
- Плазмобластна лімфома
- В-великоклітинна лімфома, що виникає при HHV8-асоційованої мультицентричної хворобі Кастлмана
  - Первинна лімфома плевральних порожнин;
  - Лімфома Беркіта
  - Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та лімфомою Беркіта
  - Некласифікована В-клітинна лімфома з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та класичною лімфомою Ходжкіна

#### Пухлини з Т-клітин та НК-клітин

- Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз;
  - Т-великоклітинний лімфолейкоз із грануловомістких клітин;
  - Агресивний НК-лейкоз;
  - Системне EBV+T лімфопроліферативне захворювання дитячого віку
  - Фотодерматоз вакциніформно-подібна лімфома
  - Т-клітинна лімфома/лейкоз дорослих (HTLV1+);
  - Екстронодальна НК-/Т-клітинна лімфома, назальний тип
  - Т-клітинна лімфома асоційована з ентеропатією;
  - Гепатоспленічна Т-клітинна лімфома
  - Підшкірна панікулоподібна Т-клітинна лімфома
  - Грибовидний мікоз
  - Синдром Сезарі
  - Первинне шкірне CD30+ Т-клітинне лімфопроліферативне захворювання
    - Лімфоматоїдний папульоз
    - Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома
  - Первинна шкірна  $\gamma$ - $\delta$  Т-клітинна лімфома
  - Первинна шкірна CD8+ агресивна епідермотропна цитотоксична Т-клітинна лімфома
  - Первинна шкірна CD4+ дрібноклітинна/середньоклітинна Т-клітинна лімфома
  - Периферична Т-клітинна лімфома, неklasифікована
  - Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома;
  - Анапластична ALK+ великоклітинна лімфома
  - Анапластична ALK- великоклітинна лімфома
- Лімфома Ходжкіна
- Лімфома Ходжкіна, лімфоїдне переважання, нодулярний варіант
  - Класична лімфома Ходжкіна
    - Нодулярний склероз
    - Багата лімфоцитами
    - Змішано-клітинний тип
    - Лімфоїдного виснаження

#### Лімфопроліферативні захворювання, що пов'язані з імунодефіцитом

- Лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з первинними порушеннями
  - Лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з ВІЛ-інфекцією
  - Посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання (ПТЛЗ)
- Плазматична гіперплазія
- ПТЛЗ подібні до інфекційного мононуклеозу
- Поліморфічні ПТЛЗ
- Мономорфічні ПТЛЗ (В та Т/НК-клітинні типи)
- ПТЛЗ типу класичної лімфопроліферативної Ходжкіна.

### 3.7 Список літератури

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
2. Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.) *World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon: IARC press, 2001.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification — from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1:3–10.
4. 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: 3909–18.
5. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780–95.
6. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F. Evaluation of the Revised European–American Lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 4514–20.
7. Isobe K, Tamaru J, Harigaya K, Mikata A, Ito H. Clinicopathological evaluation of the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) in Japan. *Leuk Lymphoma* 1999; 34: 143–9.
8. Weisenburger DD, Anderson JR, Diebold J, et al. Systemic anaplastic large-cell lymphoma: results from the non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Am J Hematol* 2001; 67: 172–8.
9. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
10. Siebert JD, Harvey LA, Fishkin PA, et al. Comparison of lymphoid neoplasm classification. A blinded study between a community and an academic setting. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 650–5.
11. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998; 9: 717–20.
12. Lee SS, Cho KJ, Kim CW, Kang YK. Clinicopathological analysis of 501 non-Hodgkin's lymphomas in Korea according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Histopathology* 1999; 35: 345–54.
13. Brincker H, Pedersen NT, Bendix-Hansen K, Johansen P. Non-Hodgkin's lymphoma subtypes over time in an unselected population of 646 patients: a study of clinico-pathological data and incidence based on a review using the REAL-classification. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 531–41.
14. Chuang SS, Lin CN, Li CY. Malignant lymphoma in southern Taiwan according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 2000; 89: 1586–92.
15. Izumo T, Maseki N, Mori S, Tsuchiya E. Practical utility of the revised European-American classification of lymphoid neoplasms for Japanese non-Hodgkin's lymphomas. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 351–60.
16. Jacobs P. Lymphoma — histopathology in changing clinical perspective. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *S Afr Med J* 2000; 90: 135–41.
17. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. *Pathol Int* 2000; 50: 696–702.

18. Rudiger T, Jaffe ES, Delsol G, et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma). *Ann Oncol* 1998; 9 Suppl 5:S31-8.
19. Elgin J, Phillips JG, Reddy VV, Gibbs PO, Listinsky CM. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma: spectrum of morphologic and immunophenotypic overlap. *Ann Diagn Pathol* 1999; 3: 263-75.
20. Jaffe ES, Muller-Hermelink HK. Relationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. In: Mauch P, Armitage J, Diehl V (eds.) *Hodgkin's Disease*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1999.
21. Kim H. Composite lymphoma and related disorders. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 445-51.
22. Brauninger A, Hansmann ML, Strickler JG, et al. Identification of common germinal-center B-cell precursors in two patients with both Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1239-47.
23. Fend F, Quintanilla-Martinez L, Kumar S, et al. Composite low grade B-cell lymphomas with two immunophenotypically distinct cell populations are true biclonal lymphomas. A molecular analysis using laser capture microdissection. *Am J Pathol* 1999; 154: 1857-66.
24. Kuppers R, Sousa AB, Baur AS, Strickler JG, Rajewsky K, Hansmann ML. Common germinal-center B-cell origin of the malignant cells in two composite lymphomas, involving classical Hodgkin's disease and either follicular lymphoma or B-CLL. *Mol Med* 2001; 7: 285-92.
25. Jaffe ES, Zarate-Osorno A, Kingma DW, Raffeld M, Medeiros LJ. The interrelationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 1:7-11.
26. Delabie J, Greiner TC, Chan WC, Weisenburger DD. Concurrent lymphocyte predominance Hodgkin's disease and T-cell lymphoma. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 355-62.
27. Damotte D, Le Tourneau A, Audouin J, et al. Discordant malignant lymphoma synchronous or successive high-grade B lymphoma associated with Hodgkin's disease. A clinico pathologic and immunophenotypic study of 4 cases. *Pathol Res Pract* 1995; 191: 8-15.
28. Abruzzo LV, Griffith LM, Nandedkar M, et al. Histologically discordant lymphomas with B-cell and T-cell components. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 316-23.
29. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354-71.



## РОЗДІЛ 4 ТЕХНІКА БІОПСІЙ ТА ОБРОБКИ ОТРИМАНОЇ ТКАНИНИ

### 4.1 Перед біопсією

#### 4.1.1 Планування біопсії: взаємодія між клініцистами та патологами <sup>1</sup>

В оптимальній ситуації, обговорення проводиться між хірургом, лікуючим гематологом/онкологом та онкопатологом перед виконанням біопсії. Знання клінічного перебігу захворювання та диференційного діагнозу дозволяє визначити найбільш точне місце біопсії, техніку виконання та час, необхідні спеціальні дослідження. Рекомендовано дослідження мазків крові та відбитків матеріалу біопсії, а також отримання згоди пацієнта на дослідження або розміщення в банк тканин при необхідності.

Однак, ця ідеальна ситуація часто недосяжна для надання патологу всієї клінічної інформації.

#### 4.1.2 Клінічні деталі, необхідні для форми патологічного запиту.<sup>1-4</sup>

Класифікація ВООЗ – це клініко-патологічна система, в якій детальне розуміння клінічних проявів є основою для діагностики (дивись частину 3). Практично завжди лікар, який виконує біопсію та подає патологічний запит є хірургом або інтервенційним радіологом та більше, ніж клініцист, несе відповідальність за клінічну діагностику та ведення пацієнта. Тому є основним, щоб лікуючий лікар в формі запиту окремо надавав наступну інформацію, яка буде доступна для встановлення діагнозу.

#### **Коментар робочої групи:**

*В Україні відсутня медична спеціальність «інтервенційний радіолог», їй відповідає спеціальність «радіолог».*

Вимоги включають:

- i Демографічні дані пацієнта
- ii Клініцист який виконує біопсію
- iii Клініцист, відповідальний за обстеження та ведення пацієнта
- iv Дата процедури
- v Термін виникнення лімфаденопатії або іншої пухлиної тканини
- vi Локалізована або генералізована хвороба
- vii Ознаки органомегалії
- viii Інші ознаки або симптоми, наприклад, конституціональні симптоми
- ix Важливі гематологічні знахідки
- x Наявні хвороби або імуносупресія
- a Вірусні: HIV, HTLV, EBV
- b Аутоімунні хвороби
- c Вродженні імунні хвороби
- d Відомі ко-фактори (наприклад, Helicobacter infection)
- xi Тимчасові діагнози
- xii Місце, з якого взята біопсія
- xiii Історія вперше встановленої лімфоми:
  - a Дата
  - b Місце
  - c Попередній діагноз
  - d Попереднє лікування (наприклад трансплантація).
  - e Стан після лікування (наприклад повна ремісія, часткова ремісія, рецидив).

#### **Ключове положення**

Представлена мінімальна кількість інформації, яку слід включити до форми запиту. Рекомендовано вдосконалювати цю специфічну гістопатологічну форму запиту, що включає інформацію з секції 4.1.2. та застосовувати її загалом в онкології.

#### Рисунок 4.1 Клінічне направлення

##### Коментар робочої групи:

Робоча група вважає недоцільним переклад даного фрагменту у зв'язку з неактуальністю для України.

## 4.2 Типи біопсій

### 4.2.1 Тонкоголкова аспіраційна біопсія

Тонкоголкова аспіраційна (ТГА) біопсія використовується для початкової діагностики лімфопроліферативних захворювань, є малоінвазивним засобом отримання матеріалу для поточних та допоміжних досліджень. Вона відіграє роль в діагностиці метастатичних пухлин в лімфатичні вузли та може допомогти відрізнити реактивну лімфоїдну гіперплазію від лімфоми з використанням проточної цитометрії.<sup>1,6-8</sup>

#### Ключове положення

ТГА біопсія не повинна застосовуватись для постановки остаточного діагнозу або типування лімфом, для чого основною залишається ексцизійна біопсія.

#### Показання для ТГА

- i Розмежування лімфоденопатії від новоутворення, поверхневого або глибокого:
  - a Гематолімфоїдне новоутворення проти інших злоякісних новоутворень
  - b Реактивна лімфоїдна гіперплазія проти лімфоми
- ii Стадіювання
- iii Моніторинг для:
  - a Резидуальна хвороба
  - b Рецидив
  - c Пухлинного прогресування
- iv Як доповнення до звичайної біопсії
  - a Для одержання кращих цитологічних зразків
  - b Для одержання свіжого матеріалу для допоміжних досліджень, таких як проточна цитометрія, цитогенетичних, молекулярних досліджень, т.д.

Настанова - тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТГА)	Рівень доказовості	Посилання
ТГА є біопсійним дослідженням вибору в первинному дьпгностуванні можливих лімфоматозних уражень яке повинно супроводжуватись проточною цитометрією. <sup>1,6-8</sup>	IV	7, 10, 13, 15, 27–29

#### Техніка виконання ТГА

Для забезпечення високої якості препарату, маніпуляція повинна виконуватись досвідченим спеціалістом.<sup>18</sup>

Голкою товщиною 25 G або 23 G треба проколоти край або капсулу утворення, потім швидко неодноразово проникнути в потрібну площину. Зазвичай виконують від 6-х до 20-х рухів перед тим як видаляють вміст голки для сортування. Маніпуляція може виконуватись з або без аспірації.

ТГА зразок повинен негайно сортуватися. Первинний мазок препарується та забарвлюється як відбиток (дивись частину 4.3.2), а суспензія використовується для проточної цитометрії. Інші призначення ТГА застосовуються залежно від клінічної необхідності (дивись частину 4.3.2). Бажано щоб цитопатолог або цитолог був присутній при виконанні процедури для оцінки адекватності біопсії, зробив мазок для оптимальної морфології та допомагав в сортуванні зразку.

#### **Ключове положення**

Для оптимізації виконання ТГА біопсії бажано, щоб цитопатолог або цитолог був присутній при виконанні процедури для оцінки адекватності біопсії, зробив мазок для оптимальної морфології та допомагав в сортуванні зразку.

#### *Переваги та недоліки*

#### **Переваги** ТГА біопсії наступні:

- i Відмінний інструмент для сортування
- ii Матеріал, який легко одержати, для проточних досліджень
- iii Мінімальна інвазія
- iv Незначна кількість ускладнень:
  - a Кровотеча
  - b Пневмоторакс
  - c Інфікування
  - v Швидкий результат
  - vi Недорогий
  - vii Легко виконується

#### **Недоліки** ТГА біопсії наступні:

Невідповідність для постановки **остаточного** діагнозу та типування обумовлена:

- i Відсутність структурної інформації, яка спостерігається в шматочку тканини
- ii Відсутність структурно-імунологічної інформації, яка спостерігається при імунному забарвленні шматочка тканини
- iii Проблеми з відбором зразків
  - a Часткова лімфоїдна інфільтрація
  - b Змішана лімфома
  - c Лімфома з незначною кількістю пухлинних клітин:
    - Лімфома Ходжкіна
    - В-клітинна лімфома багата Т-лімфоцитами
  - iv Технічні обмеження
    - a артефакти пов'язані з висушуванням
    - b забруднення кров'ю
    - c артефакти мазка
    - d некрози
    - e Сухий аспірат (фібротичні ушкодження)
    - v Обов'язковий високий рівень діагностичних перевірок
    - vi Виконання тесту значно нижча ніж у тканевій біопсії

### **Виконання тесту**

#### *Диференціювання лімфом від гіперплазії*

Незадовільна інформативність ТГА зареєстрована у 3–16% випадків.<sup>20</sup>

Використовуючи лише цитоморфологію, точність ТГА в діагностиці злоякісних лімфом описана між 64% та 72%<sup>9–12</sup>, при рівні помилок до 12–14%.<sup>10,11</sup> Особливо багато помилок при використування однієї ТГА цитоморфології при проліферації малих лімфоцитів.

З використанням проточної цитометрії точність діагностики лімфом була від 77% до 87%<sup>11–14</sup>, при зниженні рівня помилок до 3.5–5%.<sup>9–11</sup> Однак, численні дослідження не визначили «золотий стандарт», який би визначав достовірність тесту. В серії цих досліджень були комбіновані ТГА з проточною цитометрією, при цьому отримані дані були верифіковані подальшим гістологічним дослідженням, а чутливість була заявлена на рівні 80–83%.<sup>21,22</sup> Точність може бути значно покращена при рецидиві захворювання.<sup>13,23</sup>

Точність тесту, що зазначена вище, відноситься до досліджень, що більшою мірою стосувалися В-клітинних пухлин, які є типами лімфом, що найчастіше зустрічаються в західній популяції. Вони не підлягають для специфічної діагностики лімфоми Ходжкіна, як ці хвороби. Дані проточної цитометрії є нормальними, і тому діагноз залежить виключно від цитоморфології. Точність ТГА для діагностики лімфоми Ходжкіна знаходиться в межах від 30% до 85–90%<sup>15,24–26</sup>, поки що точність типування є низькою,<sup>15,24</sup> що пов'язано з недостатністю структурної інформації в зразку ТГА. Так само точність тесту може бути менша при Т-клітинних лімфомах, так як клональність не може бути визначена за допомогою проточної цитометрії, а більшість Т-клітинних лімфом втрачають фенотипову аберантність.

#### **Підтипи лімфом**

У визначенні специфічного підтипу лімфоми або категорії захворювання, точність однієї ТГА цитоморфології визначена від 37% та 64%<sup>10,23</sup>, точність ТГА в комбінації з проточною цитометрією від 77% та 84%.<sup>7,10,12,13,23</sup>

В більшості сучасних оглядах літератури було задокументовано, що ТГА комбінована з імунофенотипуванням<sup>16</sup> дає широкий розкид точного типування (від 18% до 100%) з гістологічним підтвердженням цитологічного діагнозу від 10% до 100%.

Значна кількість складається повністю з В-клітинних лімфом та рецидивів, часто з переважанням одного підтипу хвороби. Основні проблеми виникали з фолікулярними лімфомами, в цитологічних препаратах яких не було виявлено критеріїв для типування або стадіювання.<sup>10,15,27</sup>

Точність тесту, вказана вище, не відноситься для лімфоми Ходжкіна, в якій диференціація між її підтипами та різними схожими на неї неходжкінськими лімфомами, включаючи анапластичну великоклітинну лімфому, Т-клітинну лімфому та багату Т-лімфоцитами В-клітинну лімфому, важка навіть після дослідження добре виготовленого гістологічного матеріалу з використанням широкої панелі антитіл для імуногістохімії. Для лімфоми Ходжкіна рекомендована хірургічна біопсія для підтвердження (або встановлення) діагнозу та підтипу хвороби.<sup>15,17</sup>

<b>Настанова - біопсія для остаточної діагностики</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Біопсія тканини (на відміну від ТГА) має важливе значення для первинної діагностики, визначення підтипів і клінічного перебігу лімфоми.	<b>IV</b>	<b>7,10,13,15, 27-29</b>

#### **Ключове положення**

Є загальновизнаним, що у виключних випадках, коли клінічні обставини не дозволяють виконати біопсію тканини, допустимо перейти до лікування з меншою точністю постановки діагнозу.

**Коментар робочої групи:**

В Україні відсутні медичні спеціальності “цитолог” та “цитопатолог”, даним спеціальностям відповідає спеціальність “патологоанатом”.

**4.2.2 Цитологічні зразки, які не є ТГА**

Протоколи необхідні в патологічній службі для забезпечення належної доставки зразків, обробки та швидкого сортування інших, ніж ТГА, цитологічних зразків, наприклад, змивів (дивись нижче).

**4.2.3 Пункційна біопсія**

На протязі багатьох років, виконання пункційних біопсій (ПБ) застосовувалось для досліджень багатьох органів з іднними результатами та незначною кількістю ускладнень.<sup>30–32</sup> Наступне запровадження класифікації лімфом ВООЗ та допоміжних досліджень сприяє збільшенню застосування ПБ для діагностики та ведення глибоко розташованих лімфом.<sup>33–36</sup>

**Ключове положення**

При поверхневій лімфоденопатії, за наявності хірургічної можливості, пункційна біопсія має дуже мале значення для первинного діагнозу лімфоми з тих пір, як ТГА є оптимальним методом для діагностування, та ексцизійна біопсія є дослідженням вибору для встановлення остаточного діагнозу.

При глибоко розташованих лімфомах, однак, пункційна біопсія, що виконується під контролем КТ або УЗД має багато переваг, і в багатьох випадках може застосовуватися для встановлення первинного остаточного діагнозу лімфоми. ПБ, однак, надає менш інформативний матеріал ніж хірургічні зразки, тому в важливих випадках необхідно провести відкриту біопсію для встановлення остаточного діагнозу. Більше того, навіть коли специфічний підтип лімфоми може бути встановлений вірогідно, ризик помилково відібраного зразку повинен завжди бути усунений якісною відкритою біопсією.

**Показання**

- i Визначення стадії
- ii Моніторинг
- iii Залишкова хвороба<sup>36</sup>
- iv Рецидив<sup>33,35,36</sup>
- v Пухлинна прогресія<sup>33,35,36</sup>
- vi Отримання матеріалу для допоміжних досліджень (наприклад ПЛР, цитогенетика)<sup>19</sup>
- vii У випадках неможливості виконання відкритої біопсії
- viii Для первинної діагностики та типування лімфоми (відкрита біопсія необхідна пізніше в кількості випадках).<sup>19,33–37</sup>

ПБ може бути непридатною за наступних обставин, що пов'язані з ризиком значних ускладнень:

- i Порушення згортання, антикоагуляційна терапія
- ii Захворювання легенів або воріт печінки
- iii Внутрішньолегевені захворювання
- iv Пара-аортальні, пара-кавальні вузли
- v Аортопульмональні ураження
- vi Пошкодження навколо кишечника

**Техніка**

Доступна значна кількість голок для виконання біопсії. Розмір голок від 12 G до 20 G.

Незважаючи на те, що недавні дослідження у 211 випадків показали недостатню кореляцію між точністю діагностики та розміром голки<sup>35</sup>, в більшості випадків досліджень використовувались голки від 16 G до 18 G. Була застосована незначна кількість голок 20 G. Однак ми не змогли знайти в літературі жодної доказової вказівки, односпайної думки діагностичних комісій, що виконання біопсії голкою 20 G або меншого діаметру може призвести до фрагментації зразку або появи значних артефактів.

#### **Ключове положення**

За відсутності значного рівня доказів протилежного, найкращою є біопсія голкою товщиною 18 G або 16 G

Надана незначна кількість даних, що показують кореляцію між ускладненнями та діаметром голки.

Повинна бути отримана достатня кількість матеріалу для необхідних допоміжних досліджень.

Фактично в усіх випадках, ТГА біопсію слід виконувати одночасно, так як вона мало ускладнює ПБ і все ж таки забезпечує кращу цитоморфологію і є чудовим джерелом клітинної суспензії для ПЛР.

Рекомендовано, щоб біопсійні зразки мають бути розподілені під час маніпуляції в присутності або цитолога або патолога, або хірургом або радіологом, та як найшвидше розміщені в формалін для запобігання висихання.

#### **Ключове положення**

Пункційна біопсія виконується при підозрі діагнозу лімфоми та повинна супроводжуватись тонкоголковою біопсією для отримання матеріалу для проточної цитометрії.

#### **Переваги та недоліки**

В порівнянні з ТГА, ПБ має наступні **переваги**:

i Можливість отримання деякої (обмеженої) структурної інформації<sup>19</sup>

ii Знижена кількість помилкових зразків

iii Можливості парафінових зрізів:

a імунофенотипування,<sup>36</sup>

b імуноструктурна оцінка (використовуються CD21, CD23 або CD35 для фолікулярних дендритних клітин)

c ПЛР та/або FISH на залитих в парафін тканинах<sup>19</sup>

ПБ має наступні **недоліки**:

i Більше ускладнень в порівнянні з ТГА (до 7.5% випадків)<sup>34,35</sup>

a Гематома<sup>30</sup>

b Пневмоторакс<sup>30</sup>

c Місцевий дискомфорт<sup>36</sup>

d Вагусні судинні атаки<sup>36</sup>

ii Цитологічна оцінка може бути скомпрометована при:

a наявності артефактів від розчавлення тканини<sup>35</sup>

b Втрати деталей хроматину (може з'являтися «бластна» картина)<sup>38</sup>

В порівнянні з відкритою біопсією, ПБ має наступні **недоліки**:

i Неадекватні зразки (до 14%)<sup>19,32,36</sup>

a Не показові зразки, наприклад, оточуючи тканини

b Захворювання з незначною кількістю пухлинних клітин, наприклад, багата T-лімфоцитами B-клітинна лімфома, лімфома Ходжкіна<sup>19</sup>

c Захворювання з зональною різноманітністю, наприклад, MALT лімфома<sup>19</sup>

d Недостатність матеріалу для додаткових досліджень

ii Недостатня морфологічна картина

iii Наявності артефактів від розчавлення тканини<sup>35</sup>

iv Некроз або склероз можуть обмежувати відбір зразків<sup>32</sup>

v Артефакти, що забруднюють ядро, можуть надавати «бластну» картину<sup>38</sup>

vi Обмежена оцінка структури

ПБ має наступні **переваги**:

i не потрібна загальна анестезія<sup>35</sup>

ii Скорочення часу госпіталізації (в середньому один день)<sup>35</sup>

iii Низька вартість<sup>35</sup>

iv Добра переносимість<sup>36</sup>

v Низька захворюваність<sup>19,35,36</sup>

vi Менша інвазивність<sup>35</sup>

#### **Використання тесту**

#### **Диференціювання між лімфомаю та гіперплазією**

Діагностична точність ПБ описана між 58% та 89%.<sup>33,35,36</sup> Однак, в недавньому дослідженні 66 випадків шийної лімфаденопатії описана чутливість, специфічність та точність 98,5%, 100% та 98,7% стосовно кожного диференціювання лімфоми від лімфоїдної гіперплазії.<sup>39</sup>

#### **Типування лімфом**

В тих самих 66 пацієнтів описана успішна первинна діагностика та субкласифікація в 80% випадках, з уникненням необхідності відкритої біопсії. Інші дослідження вказують на точність 75-85% з застосуванням імунопорокисидозного забарвлення.<sup>33,36</sup> В великій кількості випадків переважали дифузні B-клітинні лімфоми та фолікулярні лімфоми.

#### **4.2.4 Ендоскопічна біопсія**

Ендоскопічні біопсії надають морфологічну інформацію, таку ж як і ПБ – включаючи схожі проблеми з розчавленням та відбором помилкових зразків. Легко виконується імунофенотипування за допомогою імуногістохімії. Існує обмежена кількісна інформація про ефективність досліджень поточних поверхневих маркерів, однак значна кількість досліджень ясно демонструє корисність поточних досліджень ендоскопічних біопсій.

#### **4.2.5 Відкрита біопсія лімфатичного вузла при підозрі на лімфому**

Це дискутується в Розділі 10.

#### **4.2.6 Аспірація та трепанобіопсія кісткового мозку**

##### **Показання**

i Постановка первинного діагнозу

ii Зміна подальшого лікування

iii Оцінка мінімальної залишкової хвороби

iv Оцінка цитопеній у пацієнтів з встановленим діагнозом

v Нечасто, для первинної діагностики та типування лімфом у пацієнтів з іншими доступними діагнозами.

Для постановки, результат повинен бути відзначений як позитивний (певні цитологічні та структурні докази злоякісності), негативний (немає скупчень, або тільки незначна кількість добре визначених лімфоїдних скупчень), або невизначений (підвищена кількість або розмір скупчень без цитологічної або структурної атипії). Треба відмічати розмір зразку кісткового мозку в відповідності до клітинного типу.

Оцінка **мінімальної резидуальної хвороби** проводиться з використанням одного або декількома додатковими дослідженнями. Проточна цитометрія може показувати В-клітинну клональність або аберантні В-клітинні або Т-клітинні фенотипи. В деяких субтипах хвороби імунне забарвлення може виявити найнижчі розвитку пухлини.

В випадках з відсутністю морфологічних або імуногістохімічних доказів резидуальної пухлини, можуть використовуватись молекулярні дослідження для гену імуноглобуліну важкого ланцюга, або гамма перебудова Т-клітинного рецептору. Ці дослідження зазвичай не використовуються в рутинній практиці, за винятком набору за клінічними випробуваннями в яких пацієнт отримувал лікування в спеціалізованих центрах, що мають відповідні можливості для виконання аналізів та інтерпретації результатів. При деяких субтипах лімфом можуть досліджуватись специфічні онкогени, наприклад, полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) для bcl-1 у пацієнтів з мантийно-клітинною лімфомою, bcl-2 в фолікулярній лімфомі, або c-myc при лімфомі Беркіта.

Загалом, пацієнти, хворі на лімфоми, на теперішній час не отримують лікування на базі молекулярних патологій, що виявлені після цитотоксичної терапії. Це має змінитись в майбутньому, аналогічно певним лейкозам, таким як гострий промієлоцитарний лейкоз та хронічний мієлоїдний лейкоз.

Причини цитопеній можуть бути виявлені. Вони можуть бути у зв'язку із пересадкою кісткового мозку при лімфомі, при цитотоксичній терапії, збільшенні периферичної деструкції або при розвитку вторинного мієлодиспластичного синдрому/гострого лейкозу у пацієнтів, які отримували попереднє лікування.

Дослідження кісткового мозку не рекомендоване для первинної діагностики лімфоми, через часту невідповідність гістологічної картини в кістковому мозку та інших уражених частинах.<sup>40-42</sup>

Настанова – вимоги для дослідження кісткового мозку	Рівень доказовості	Посилання
Дослідження кісткового мозку не рекомендовано для первинної діагностики та специфічного типування лімфом, за винятком спеціальних обставин	IV	40–42

Для деяких типів лімфопроліферативних захворювань, які звичайно присутні і в кістковому мозку остаточний діагноз може бути встановлений тільки по цьому матеріалу. Наприклад: гостра лімфобластна лімфома (ГЛЛ), лімфома з малих лімфоцитів (хронічний лімфоцитарний лейкоз), пролімфоцитарна лімфома, лімфоплазмоцитарна лімфома та волосатоклітинний лейкоз.

Для всіх інших типів лімфом встановлення остаточного діагнозу вимагає дослідження адекватного матеріалу ексцизійної біопсії з місця первинного ураження. Ці захворювання уражають кістковий мозок за рідкими винятками.

За деякими обставинами, кістковий мозок може бути єдиним доступним місцем, ураженим хворобою. В цих випадках стандарти діагностичних доказів можуть бути прийняті клініцистом для використання кісткового мозку з метою основної діагностики захворювання.

#### **Техніка**

Є важливим, щоб маніпуляцію проводив гематологи (навчені, або що навчаються), або інші медичні спеціалісти, які пройшли спеціальне навчання щодо виконання цієї маніпуляції



Не рекомендовано виконувати тільки аспірацію. В ідеалі, сортування відбувається під час і в місці виконання маніпуляції.

Для біопсії кісткового мозку прямий мазок аспірату слід виготовляти під час і в місці виконання маніпуляції. Однак, якщо таке не практикується, аспірат слід розмістити в пробірку з EDTA, закрити плівкою, та витримувати від однієї до двох годин. Два мазки аспірату та відбиток трепану слід зафарбувати однією з забарвлень за Романовським. Ці забарвлення рекомендовані Королівським Коледжем Патологів Австралії, є забарвленнями ICSH (International Committee for Standards in Haematology). Мазки повинні бути забарвлені в межах 24 годин. Якщо це неможливо, їх слід фіксувати в метанолі та зафарбувати як можливо швидко.

Ідеальна довжина основної біопсії 20 мм.<sup>40</sup> Для постановки ідеальним є дослідження 3-4 окремих зрізів 0.10–0.2 мм. Такі дослідження позбавляють від необхідності проведення білатеральної біопсії кісткового мозку.<sup>41–43</sup>

В ідеалі, сортування відбувається під час і в місці виконання маніпуляції

### **4.3 Транспортування, обробка та розподіл біопсійного матеріалу**

#### **4.3.1 Транспортування свіжої тканини ексцизійної біопсії**

При підозрі на лімфому, всі зразки в неушкодженому та нефіксованому вигляді, слід негайно доставити в закритому стерильному контейнері в лабораторію (патологічної анатомії) для розподілу.<sup>4</sup> Зразки повинні бути позначені та супроводжуватись детальною формою запиту (дивись Розділ 4.1.2). Треба уникати висихання зразків. Якщо використовується папір або прокладка з полівініл ацетату, вони повинні бути зволожені фізіологічним розчином. Якщо може бути якась затримка з транспортуванням, зразок треба залити стерильним фізіологічним розчином, розчином Хенкса, або RPMI 1640 середньої обробки. Імунофлюоресценція не дозволяє транспортувати в засобах, що містять сульфат амонію.

Зразки можуть транспортуватися при кімнатній температурі від однієї до двох годин при затримці від 2-х до 24 годин вони повинні зберігатися при 4°C, або охолодженими та вологими, але не допускається заморожування. Сухий лід не підходить, так як він заморозить зразок.

Зразки для цитогенетики слід тримати стерильними при кімнатній температурі в RPMI 1640 (Розділ 4.3.4).

#### **4.3.2 Лабораторна обробка та розподіл свіжої тканини**

Тканини слід обробляти швидко для збереження морфології, антигенів та життєздатності клітин. Зразки, крім пункційної біопсії, треба завжди розрізати для кращої подальшої фіксації. На всіх етапах обробки слід уникати висихання – в потрібний час шматочки тканини негайно занурювати в відповідну рідину. Написаний протокол обробки зразків повинен бути доступним в кожному закладі.<sup>1,4,44–49</sup>

Багато центрів мають створені банки тканин для проведення проспективних досліджень. Рекомендовано заохочувати цю практику.

*Макроскопічний опис повинен містити в собі*

- i Дані пацієнта (Ім'я, номер медичної карти)
- ii Орган або ділянка
- iii Загальні:
  - a Свіжий, в фіксаторі або іншій рідині
  - b Цілий, розрізаний, фрагментований
- iv Тип біопсії (пункційна, інцизійна, ексцизійна, відкрита)
- v Вага (для селезінки та інших органів)
- vi Розміри
- vii Опис капсули та поверхні розрізу: (колір, консистенція, некрози, крововиливи, нодулярність)

### *Загальна обробка*

Так як класифікація лімфом ВООЗ базується на комбінації морфології, імунофенотипування, генетичних та клінічних особливостей, майже всі зразки, включаючи тканини, цитологічні зразки та кістковий мозок потребують окремих досліджень. Обмеженість розміру зразка, вартість та можливості обробки означають, що більшість необхідних досліджень слід вибирати базуючись на кожному конкретному випадку, беручи до уваги інформацію відповідних консіліумів та попереднього розподілу (інтраоперативне дослідження або ТГА).

#### *i. Виконання зрізів*

Використовуючи стерилізовану техніку, лімфатичний вузол або тканину ріжуть гострим скальпелем або лезом бритви на шматочки товщиною 2 мм, впродовж повздовжньої вісі, деякі дослідження потребують свіжої тканини.<sup>4</sup>

Зразки ПБ розділяють не часто, за винятком, коли необхідний розподіл зразку.

Селезінку слід розрізати на шматочки товщиною 3-5 мм, головним чином для подальших досліджень. З початку фіксуються шматочки товщиною 10мм в формаліні, що полегшує подальше розділення на більш тонкі шматки. Селезінкові лімфатичні вузли слід відділити від воріт органа, а потім обробляти як звичайні лімфатичні вузли.

Екстранодальна тканина та великі секційні зразки, такі як шлунок, слинні залози, кишечник, легеня та інші органи повинні розрізатись та детально описуватись, як це вказано вище.<sup>2</sup> Вони повинні бути наданими свіжими та розподіленими на додаткові дослідження таким самим чином, як і лімфатичні вузли.

#### *ii. Виготовлення відбитків*

*Хірургічні зразки:* Виготовлення відбитків робиться дотиком до свіжої поверхні розрізу, скло тягнеться обережно, без стискання, розм'якшення та травмування тканини. Дотик робиться попередньо маркованим предметним склом без зусиль, до свіжої поверхні розрізу, так, щоб запобігти наявності крові на склі. Деякі відбитки повинні бути висушені на повітрі та забарвлені по Гімза, фіксовані в формаліні та забарвлені гематоксиліном та еозіном, або фіксовані в алкоголі та забарвлені методом PAP. Мазки можуть використовуватись для інтраоперативної діагностики та як додаток до наступної гістології. Інші можуть бути фіксовані пізніше та зберігатися в замороженому вигляді для можливої цитохімії та імуногістохімії клітинної поверхні та інших антигенів, або інтерфазного FISH-метода.<sup>50</sup>

*Зразки пункційної біопсії:* Виготовлення відбитків зазвичай не використовується, але в рідких випадках може застосовуватись, коли не виконувалась ТГА. Тканина, що використовувалась для виготовлення відбитків може потім використовуватись для проточної цитометрії. Відокремлена основна частина непошкодженої тканини підлягає фіксації в формаліні та заливці в парафін.

*Зразки кісткового мозку:* Т-відбитки трепану бажані для морфології, цитохімії та імуногістохімії, особливо якщо не було отримано адекватного аспірату.<sup>51</sup>

*Використання відбитків для імунного забарвлення:* Фіксація в 0,1% розчині формолу на протязі 2-14 годин усуває проблеми, пов'язані з фоновими протеїнами та еритроцитами, та забезпечує чудове збереження лімфоцитарних мембранних антигенів, інших ніж імуноглобуліни.<sup>52</sup>

#### *iii. Достатньо фіксована тканина для гістологічного дослідження*

Гістологічні препарати, що пройшли формалінову фіксацію, та спирт-парафінову провідку залишаються «золотим» стандартом для діагностики лімфатичних вузлів та є пріоритетом при розподілі матеріалу.

<b>Настанова — Діагностика лімфатичних вузлів – «золотий стандарт»</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Гістологічні препарати, що пройшли формалінову фіксацію, та спирт-парафінову	IV	53

проводку залишаються «золотим» стандартом для діагностики лімфатичних вузлів та є пріоритетом при розподілі матеріалу.		
--	--	--

Розрізані на товщину 2 мм шматочки лімфоїдної тканини негайно розміщуються у фіксуєчому розчині, об'єм якого в 5-10 раз перевищує шматочок для подальшої морфологічної діагностики. Також на цій тканині можна проводити імуногістохімічні, молекулярні дослідження (ПЛР або FISH).

*iv. Подача клітинної суспензії для проточної цитометрії*

Для проточної цитометрії всі зразки повинні бути єдиною клітинною суспензією. За винятком зразка, що доставлений в лабораторію негайно, зразок зазвичай зберігається в суспензії при 4°C в розчині RPMI 1640, розчині Хенкса або фізіологічному розчині. Цей зразок слід доставити в лабораторію на протязі 24 годин, але іноді можливо отримати придатний результат і при більшій затримці. В випадках підозри на лімфому/лейкоз Беркіта та дослідження цереброспінальної рідини треба прискорити транспортування та обробку матеріалу. Рекомендовано, що, якщо зразок отриманий для Імунофенотипування протягом 24 годин та більше після збирання, то тести на живучість, наприклад, тест виключення трепанового синього, все одно проводиться.

*ТГА:* Аспірат просто вилучається з відповідної рідини та транспортується при 4°C або кімнатній температурі.

*Цитологічні зразки, інші окрім ТГА:* зразки повинні прямо доставлятися в проточну лабораторію, якщо гарантована затримка менш ніж 2 години. При довшій затримці, зразки повинні розміщуватись в розчині RPMI 1640, розчині Хенкса та транспортуватись при 4°C або кімнатній температурі. Немає необхідності в антикоагуляції для цитологічних зразків, таких як плевральна, асцитична або цереброспінальна рідина.

*Відкрита або пункційна біопсія:* тонкі шматочки тканини лімфоми слід розміщувати в RPMI 1640 при температурі 4°C. Це є важливим, так як при транспортуванні ця температура уповільнює аутоліз. Для лімфатичних вузлів є дуже ефективним альтернативна техніка, яка полягає в тому, що лезом скальпеля робиться зіскоб з поверхні свіжого розрізу лімфатичного вузла – зазвичай зіскоб береться з одного кінця полюсу зі збереженням його центральної частини для гістологічного дослідження.<sup>54</sup> Потім зішкріб розміщується в розчин RPMI 1640, як вказано вище.

*Кров або кістковий мозок:* кров або аспірат кісткового мозку слід зібрати та розмістити в антикоагулянт – або EDTA або гепарин та транспортувати як вказано вище.

Імунофенотипування в кожному випадку не завжди рекомендовано. Як правило, воно виконується у пацієнтів, в яких непереконлива морфологічна картина, або лімфома потребує субтипуювання.

*Додаткові призначення залежать від вказівок та кількості доступної тканини*

- i Стерильні зразки для мікробіології. Транспортуються при 4°C
- ii Заморожені зразки для інтраопераційних досліджень (дивись Розділ 4.3.3)
- iii Інші додаткові техніки.

Більшість лімфом можуть бути діагностовані та класифіковані за допомогою морфології та імунофенотипування з визначенням походження та клональності, використовуючи комбінацію імуногістохімії та проточної цитометрії. Тільки незначна кількість випадків потребує молекулярно-генетичних тестів або цитогенетики.<sup>55-58</sup> В більшості випадків, ці тести можуть бути зроблені на фіксованих в формаліні та залитих в парафін тканинах. Методи використовуються в залежності від диференційного діагнозу.<sup>55-61</sup> Метод виявлення РНК досі потребує свіжого або замороженого матеріалу<sup>57</sup>, та деякі установи зберігають замороженими свіжі тканини для можливих майбутніх досліджень, використовуючи виявлені технології, такі як

microarrays. Проте, для малих зразків перевагу має добре фіксований зразок для морфологічного дослідження.<sup>45</sup>

а Заморожені тканини (пояснення також є в частині 4.3.3):

i Імунне забарвлення для виявлення клітинних поверхневих та інших антигенів, які не зберігаються при парафіновому процесі (нечасто необхідність)

ii Молекулярні дослідження Саузерн-блот (Southern blot), ПЛР (PCR), та техніки, в яких потрібна РНК

iii кріозберігання для:

а Нові методики, такі як з ДНК мікрочіпами

б Банки тканин для клінічних випробувань та лабораторних досліджень (при згоді пацієнта та етичного комітету)

в Стерильний зразок в RPMI або фізіологічному розчині (5x2x2 мм) для:

i Молекулярні дослідження. (За винятком прямих показів для цих досліджень, економічно доцільніші заморожені тканини) (описано в Розділі 4.3.3).

ii Метафазна цитогенетика та FISH дослідження в RPMI культурі тканин, бажана пряма поставка при кімнатній температурі або при 4°C якщо затримка більше 2-х годин (дивись Розділ б).

с Електронна мікроскопія. Маленький блок тканини, менш ніж 1 мм товщиною зберігається в 2,5% глутаральдегіду при 4°C для електронної мікроскопії, особливо якщо інтраопераційна мікроскопія показала великі анапластичні злоякісні клітини. (Звертає увагу, що добре фіксована тканина також може бути відновлена в нейтральному забуференому формаліні для електронної мікроскопії).

#### 4.3.3 Заморожена тканина

Тканина, яка буде заморожуватись для інтраопераційної діагностики та для подальших додаткових досліджень, повинна розміщуватись при оптимальній для різки температурі в блок кріостату, та заморожений фрагмент в суміш для суперзаморожування, таку як ізопентан або суміш сухого льоду(-79°C). Заморожування шматочків тонших ніж 1-2мм в швидко заморожуючих додаткових блоках кріостату може задовольнити, але не є ідеальним. Заморожування в рідкому азоті (<-195°C), або в вмонтованій капсулі електронного мікроскопу з рідким азотом та ізопентаном (-150°C) є найкращим, якщо не потрібні інтраопераційні заморожені шматочки.<sup>1,45-47,57,62</sup> Заморожені шматочки також можуть бути транспортуванні.

Для зберігання, заморожену тканину слід загорнути в алюмінієву фольгу або пластик для запобігання висушування. Зберігати найкраще при -70 або -80°C, особливо для нуклеїнових кислот, але -20°C є достатнім для більшості антигенів. Треба запобігати будь-якому таненню, тому тканину не слід зберігати в кріостаті або холодильнику з автоматичним циклом заморожування. Заморожену тканину слід транспортувати в контейнері з полістирольної піни з достатньою кількістю сухого льоду для запобігання розморожування під час транспортування. Довготривале кріозберігання слід проводити при температурі <170°C.

#### 4.3.4 Фіксація тканини

10% нейтральний забуферений формалін рекомендований як основний фіксатор для діагностики лімфом. Цей розчин є легко досяжним, не дорогим, стійким при зберіганні. Час фіксації не є суттєвим, фіксований матеріал може бути утилізований без проблем для оточуючого середовища. Фіксований матеріал може використовуватись в гістологічному процесорі та автостейнері з іншими рутинними тканинами. Антигени добре зберігаються (вживається відновлення антигенів), якщо фіксація адекватна. Фіксація не повинна перевищувати 24 години.<sup>63,64</sup> Фіксація в 10% забуференому формаліні забезпечує добре зберігання ДНК для ПЛР досліджень.<sup>45,47,51,57,65,66</sup>

Для біопсій кісткового мозку було описано додавання оцтової кислоти (формол оцтової кислоти).<sup>63</sup>

Лабораторії, які спеціально займаються гематопатологією можуть використовувати інші фіксатори. Основані на металах фіксатори, такі як B5 та фіксатор Ценкера та кислотні фіксатори, такі як фіксатор Боуена дають кращу морфологію та імуногістохімію, але потребують спеціального складного приготування. Ртуть є токсичним забруднювачем середовища, який складно утилізувати безпечно, а пікринова кислота є токсичною та вибухонебезпечною. Звичайно використовується B5.<sup>1,44</sup> Ртутні фіксатори та розчин Боуена не рекомендовані для ПЛР,<sup>67</sup> проте, задовільні результати були описані з B5.<sup>68</sup> Рутинне використання цих фіксаторів обмежено внаслідок турботи про навколишнє середовище.

#### **4.3.5 Декальцифікація тканини**

Трепан кісткового мозку зазвичай декальцифікується перед обробкою. Інші зразки, що містять кістки також підлягають декальцифікації.

Декальцифікація в 10% нейтральній EDTA краща для імуногістохімії ніж розчином сильної кислоти, таким як RDO.<sup>63</sup> Декальцифікація мурашиною кислотою також прийнятна для імуногістохімії<sup>64</sup>, але було зареєстровано, що EDTA для ПЛР є кращім.<sup>69</sup> Декальцифікуючих агентів, які містять соляну кислоту, таких як RDO краще уникати, тому що вони продукують канцерогенний продукт бис-хлорометіл ефір коли змішуються з формальдегідом.<sup>70-72</sup> Соляна та пікринові кислоти руйнують антигенність і їх треба уникати.

### **4.4 Направлення матеріалу лімфоми**

#### **4.4.1 Загальні вказівки**

Центри, які виконують біопсії для діагностики лімфом потребують розвитку планів направлення матеріалу для додаткових досліджень при неможливості їх на місці. Доступність імуногістохімії та мікробіології є необхідним, і рекомендовано рутинне використання проточної цитометрії.<sup>1</sup> Молекулярно-генетичні дослідження слід використовувати в окремих випадках.

#### **4.4.2 Направлення свіжої, замороженої або фіксованої тканини або клітин для додаткових досліджень**

Дивись правила транспортування описані в попередніх секціях

#### **4.4.3 Направлення обробленого матеріалу лімфоми для отримання іншого гістологічного висновку або перегляду перед лікуванням**

Інше гістологічне заключення може бути запитане патологоанатомом через діагностичну складність, або лікуючим клініцистом до початку терапії. Для мінімізації затримки та витрат тканини зручніше звернутись до патолога, який є членом мультидисциплінарної команди, де буде лікуватись пацієнт.

Консультуючий патолог повинен мати доступ до препаратів забарвлених гематоксиліном та еозином, імуногістохімії, первинного висновку патолога. Досі не вдалося встановити конкретного генетичного поліморфізму, який би був незалежним прогностичним фактором ризику лімфоми.

Кожний репрезентативний парафіновий блок(повинен бути поверненим), або щонайменше 12 незабарвлених зрізів на сиаланізованих або заряджених скельцях (повинні бути повернені консультантом).

В даний час через брак коштів, потрібно організувати стратегію фінансування таким чином, щоб вартість не була на перешкоді правильній діагностиці<sup>73</sup>

### **4.5 Список літератури**

1. Cousar JB. Surgical pathology examination of lymph nodes. Practice survey by American Society of Clinical Pathologists. Am J Clin Pathol 1995; 104: 126–32.
2. Compton CC, Harris NL, Ross DW. Protocol for the examination of specimens from patients with non-Hodgkin's lymphoma: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 68–74.

3. Jaffe ES, Banks PM, Nathwani B, Said J, Swerdlow SH. Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms: a report from the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. The Ad Hoc Committee on reporting of lymphoid neoplasms. *Hum Pathol* 2002; 33: 1064–8.
4. Jaffe ES, Banks PM, Nathwani B, Said J, Swerdlow SH. Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms: A report from the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Mod Pathol* 2004; 17: 131–5.
5. Hanson CA. Fine-needle aspiration and immunophenotyping. A role in diagnostic hematopathology? *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 555–6.
6. Levitt S, Cheng L, DuPuis MH, Layfield LJ. Fine needle aspiration diagnosis of malignant lymphoma with confirmation by immunoperoxidase staining. *Acta Cytol* 1985; 29: 895–902.
7. Liu K, Stern RC, Rogers RT, Dodd LG, Mann KP. Diagnosis of hematopoietic processes by fine-needle aspiration in conjunction with flow cytometry: A review of 127 cases. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 1–10.
8. Weiss LM, Pitts WC. The role of fine needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of hematopoietic neoplasms. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
9. Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis or lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1995; 39: 76–81.
10. Ravinsky E, Morales C, Kutryk E, Chrobak A, Paraskevas F. Cytodiagnosis of lymphoid proliferations by fine needle aspiration biopsy. Adjunctive value of flow cytometry. *Acta Cytol* 1999; 43: 1070–8.
11. Chhieng DC, Cohen JM, Cangiarella JF. Cytology and immunophenotyping of low- and intermediate-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas with a predominant small-cell component: a study of 56 cases. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 90–7.
12. Dong HY, Harris NL, Preffer FI, Pitman MB. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: a retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry. *Mod Pathol* 2001; 14: 472–81.
13. Young NA, Al Saleem TI, Ehya H, Smith MR. Utilization of fine-needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. *Cancer* 1998; 84: 252–61.
14. Nicol TL, Silberman M, Rosenthal DL, Borowitz MJ. The accuracy of combined cytopathologic and flow cytometric analysis of fine-needle aspirates of lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 18–28.
15. Young NA, Al Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European–American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 1999; 87: 325–45.
16. Wakely PE, Jr. Fine-needle aspiration cytopathology in diagnosis and classification of malignant lymphoma: accurate and reliable? *Diagn Cytopathol* 2000; 22(2):120-5.
17. Sandhaus LM. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphoma. The next step. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 623–7.
18. Orell SR, Sterrett GF, Walters MN, et al. *Lymph nodes. Manual and atlas of fine needle aspiration cytology*. 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.
19. Gascoyne RD. Establishing the diagnosis of lymphoma: from initial biopsy to clinical staging. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 11–6.
20. Park IA, Kim CW. FNAC of malignant lymphoma in an area with a high incidence of T-cell lymphoma. Correlation of accuracy of cytologic diagnosis with histologic subtype and immunophenotype. *Acta Cytol* 1999; 43: 1059–69.

21. Liu K, Mann KP, Vitellas KM, et al. Fine-needle aspiration with flow cytometric immunophenotyping for primary diagnosis of intra-abdominal lymphomas. *Diagn Cytopathol* 1999; 21: 98–104.
22. Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997; 90: 2863–92.
23. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 688–99.
24. Das DK, Gupta SK, Datta BN, Sharma SC. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes. I. Scope and limitations. *Acta Cytol* 1990; 34: 329–36.
25. Fulciniti F, Vetrani A, Zeppa P, et al. Hodgkin's disease: diagnostic accuracy of fine needle aspiration; a report based on 62 consecutive cases. *Cytopathology* 1994; 5: 226–33.
26. Prasad RR, Narasimhan R, Sankaran V, Veliath AJ. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of superficial lymphadenopathy: an analysis of 2,418 cases. *Diagn Cytopathol* 1996; 15: 382–6.
27. Mann RB, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol* 1983; 1: 187–92.
28. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1998; 51: 189–96.
29. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 1209–10.
30. Welch TJ, Sheedy PF, Johnson CD, Johnson CM, Stephens DH. CT-guided biopsy: prospective analysis of 1,000 procedures. *Radiology* 1989; 171: 493–6.
31. Watkinson AF, Adam A. Complications of abdominal and retroperitoneal biopsy. *Semin Intern Radiol* 1994; 11: 254–66.
32. Willman JH, White K, Coffin CM. Pediatric core needle biopsy: strengths and limitations in evaluation of masses. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 46–52.
33. Ben Yehuda D, Polliack A, Okon E, et al. Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2431–4.
34. Silverman SG, Lee BY, Mueller PR, Cibas ES, Seltzer SE. Impact of positive findings at image-guided biopsy of lymphoma on patient care: evaluation of clinical history, needle size, and pathologic findings on biopsy performance. *Radiology* 1994; 190: 759–64.
35. de Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, et al. Image-guided core-needle biopsy in patients with suspected or recurrent lymphomas. *Cancer* 2000; 89: 647–52.
36. Pappa VI, Hussain HK, Reznick RH, et al. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2427–30.
37. Sklair-Levy M, Polliack A, Shaham D, et al. CT-guided core-needle biopsy in the diagnosis of mediastinal lymphoma. *Eur Radiol* 2000; 10: 714–8.
38. Burke JS. Histologic criteria for distinguishing between benign and malignant extranodal lymphoid infiltrates. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2: 152–62.
39. Screaton NJ, Berman LH, Grant JW. Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US-guided cutting-needle biopsy. *Radiology* 2002; 224: 75–81.
40. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244.
41. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001; 54: 737–42.

42. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. *J Clin Pathol* 1992; 45: 1105–8.
43. Campbell J, Matthews J, Seymour J, Wolf M, Juneja S. Optimum trephine length in the assessment of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14:273-6.
44. Cousar JB, Casey TT, Macon WR, McCurley TL, Swerdlow SH. Lymph Nodes. In: Sternberg SS (ed.) *Diagnostic surgical pathology*. 3 edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
45. Banks P.M. Technical factors in the preparation and evaluation of lymph node biopsies. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
46. Knowles DM, Murray A, Chadburn A. Organization and operation of a hematology laboratory. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
47. Warnke RA, Isaacson PG. Immunohistochemical analysis of lymphoid tissue. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. Biopsy techniques and tissue handling 85
48. Leith CP, Willman C. Flow cytometric analysis of hematologic specimens. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
49. Le Beau MM. Role of cytogenetics in the diagnosis and classification of hematopoietic neoplasms. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
50. Katz RL, Caraway NP, Gu J, et al. Detection of chromosome 11q13 breakpoints by interphase fluorescence in situ hybridization. A useful ancillary method for the diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 248–57.
51. Peterson LC, Brunning RD. Bone marrow specimen processing. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
52. Leong A-Y, Hafajee Z, Yin H. Patterns of immunostaining of immunoglobulin in formalin-fixed, paraffin-embedded sections. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 2002.
53. Storm FK, Mahvi DM, Hafez GR. Retroperitoneal masses, adenopathy, and adrenal glands. *Surg Oncol Clin N Am* 1995; 4: 175–84.
54. Miliauskas J. Lymph node sampling for flow cytometric analysis. *Pathology* 2002; 34: 481.
55. Medeiros LJ, Carr J. Overview of the role of molecular methods in the diagnosis of malignant lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1189–207.
56. Arber DA. Molecular diagnostic approach to non-Hodgkin's lymphoma. *J Mol Diagn* 2000; 2: 178–90.
57. O'Leary TJ, Ben-Ezra J, Domer PH, et al. Nucleic acid amplification assays for molecular hematopathology; proposed guideline. [Document MM5-P], 1–96. 2000. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).
58. Langerak AW, van Krieken JH, Wolvers-Tettero IL, et al. The role of molecular analysis of immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements in the diagnosis of lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol* 2001; 54: 565–7.
59. Wan JH, Trainor KJ, Brisco MJ, Morley AA. Monoclonality in B cell lymphoma detected in paraffin wax embedded sections using the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1990; 43: 888–90.
60. Diss TC, Pan L, Peng H, Wotherspoon AC, Isaacson PG. Sources of DNA for detecting B cell monoclonality using PCR. *J Clin Pathol* 1994; 47: 493–6.



61. Reinartz JJ, McCormick SR, Ikier DM, et al. Immunoglobulin heavy-chain gene rearrangement studies by Southern blot using DNA extracted from formalin-fixed, paraffinembedded tissue. *Mol Diagn* 2000; 5: 227–33.
62. Donovan M. Cryotechniques for light microscopy. In: Woods EA, Ellis RC (eds.) *Laboratory histopathology: a complete reference*. Churchill Livingstone, 1996; Ch.4.5.
63. Erber WN, McLachlan J. Use of APAAP technique on paraffin wax embedded bone marrow trephines. *J Clin Pathol* 1989; 42: 1201–5.
64. Erber WN, Gibbs TA, Ivey JG. Antigen retrieval by microwave oven heating for immunohistochemical analysis of bone marrow trephine biopsies. *Pathology* 1996; 28: 45–50. 86 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lymphoma
65. Greer CE, Peterson SL, Kiviat NB, Manos MM. PCR amplification from paraffin-embedded tissues. Effects of fixative and fixation time. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 117–24.
66. Krober SM, Horny HP, Greschniok A, Kaiserling E. Reactive and neoplastic lymphocytes in human bone marrow: morphological, immunohistological, and molecular biological investigations on biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1999; 52: 521–6.
67. Nagasaka T, Lai R, Chen YY, et al. The use of archival bone marrow specimens in detecting B-cell non-Hodgkin's lymphomas using polymerase chain reaction methods. *Leuk Lymphoma* 2000; 36: 347–52.
68. Maes B, Achten R, Demunter A, Peeters B, Verhoef G, Wolf-Peeters C. Evaluation of B cell lymphoid infiltrates in bone marrow biopsies by morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *J Clin Pathol* 2000; 53: 835–40.
69. Sarsfield P, Wickham CL, Joyner MV, Ellard S, Jones DB, Wilkins BS. Formic acid decalcification of bone marrow trephines degrades DNA: alternative use of EDTA allows the amplification and sequencing of relatively long PCR products. *Molecular Pathology* 2000; 53: 336–8.
70. Keene BRT. *Danger*. Chemistry in Britain 1973; 9: 424.
71. IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Bis(chloromethyl)ether (BCME). 4, 231. 1974. Lyon, France, IARC.
72. IARC *Monographs*. Bis(chloromethyl)ether and Chloromethyl Methyl Ether (technical grade). (Suppl 7), 59. 1987. IARC.
73. Allen, P. *Commonwealth Medical Benefits Remuneration*. Royal College of Pathologists of Australasia General Forum. 23-4-2001.

## РОЗДІЛ 5 ІМУНОФЕНОТИПУВАННЯ І ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ

### 5.1 Імуногістохімія

#### 5.1.1 Вступ

Імунофенотипування матеріалу в заморожених зрізах є одним з основних напрямків імуногістохімічного дослідження лімфом, заміщує поліпшення техніки відновлення антигенів<sup>1,2</sup> та розвиток антитіл, які розпізнають фіксовані резистентні епітопи. Виявлення антигенів в парафінових зрізах дозволяє відмовитись від імуногістохімічного досліджування свіжого матеріалу; надає кращу можливість для морфологічної інтерпретації імуноного забарвлення та дає змогу проводити імунофенотипування залитого в парафін архівного матеріалу.<sup>3,4</sup>

#### 5.1.2 Вибір панелі антитіл

Наступні діагностичні антитіла, що проявляють імунореактивність в парафінових зрізах (більшість з них посилюються після деяких форм процедури теплового відновлення антигенів).<sup>4,5</sup>:

- *Маркери для виключення симуляторів лімфом*: CD45, цитокератин, S100, HMB45, Melan-A (CD30, CD20 та CD43 використовують як другу лінію)
- *Маркери В-лімфоцитів*: CD20 (L26), Cd75 (LN1), CD79a
- *Маркери Т-лімфоцитів*: UCHL1 (CD45RO), MT1 (CD43), поліклональні CD3, OPD4,  $\beta$ F1 (TCR $\beta$  ланцюг), CD4, CD8, CD5
- *Маркери клітин Ріда-Штернберга*: CD15, CD30, CD75 (LN2), peanut agglutinin, Fas cin, LMP1, (негативні до CD45, Oct2, Vob1)
- *Маркери незрілих лімфоцитів*: TdT (парафінові зрізи та відбитки), CD79a, CD43, CD10, цитоплазматичний CD3, CD34
- *Перехрест імуноглобулінів*: Каппа та Лямбда легкі ланцюги (мікрохвильове відновлення з 4 М розчином сечовини комбінованим з перетравленням протеазою (відбитки та парафінові зрізи)
- *Маркери мієлоїдних клітин та моноцитів*: антимієлопероксидаза, анти нейтрофілестераза, анти-лізоцим, CD34, CD68, Mac387, Ham56, CD43 (експресується, але не специфічний)
- *Маркери плазматичних клітин*: CD38, CD79a, CD138, моноклональний cIg, EMA, CD45 (слабкий), CD30.
- *Маркери дендритичних ретикулярних клітин, клітин Лангерганса та інтердигтуючих ретикулярних клітин*: CD21, CD23, CD35, S100, CD1a
- *Інші*: bcl-6, ALK-протеїн, CD30, EBV-LMP1, EBER (гібридизація in situ), cyclin D1 (відновлення антигенів в EDTA pH8.0, найкраще при температурі 120°C), CD10 (CALLA), CD23, MIB1, CD56, CD10, PAX5 (BSAP), Oct2, Vob1, MUM1.

#### **Панелі для специфічних лімфоїдних новоутворень**

- *Фолікулярна лімфома проти фолікулярної гіперплазії*: bcl-2, CD45RA (MT2), рестрикція імуноглобулінів легкого ланцюга, CD21 або CD35 (зразок DRC)
- *Для дрібноклітинної лімфоми*: CD3, CD5, CD10, CD43, CD23, bcl-2, cyclin D1, CD10 (CALLA), CD21 або CD35 (зразок DRC).
- *Для бластних лімфом*: TdT, CD1, CD3, CD4/CD8, CD5, CD10, CD20, CD34, CD43, CD79a, cyclinD1. MIB1 може бути використаний для ідентифікації високого проліферативного індексу, Мієлопероксидаза.
- *Для великоклітинної лімфоми*: CD45, CD20, CD3, CD43, (MIB1, bcl-2, MUM1, CD10, bcl-6 як індикатор прогнозу).

- Для лімфоми Ходжкіна класичної або варіанта нодулярного лімфоїдного переважання: CD15, CD20, CD30, CD43, CD45, ALK, CD57, EMA, (Негативні CD45, Oct2, Bob1).
- Для анапластичної великоклітинної лімфоми: CD45, EMA, ALK1, CD3, CD45RO, CD4, CD8, CD20, CD30, CD15, цитотоксичні антигени (TIA1, перфорин або лізоцим).

### 5.1.3 Інтерпретація

Інтерпретація імунного забарвлення зрізів повинна виконуватись при наявності зрізів з адекватним позитивним та негативним контролем. Це вимагає розуміння специфічності забарвлення зразка, унікальне для даного антитіла. Не зважаючи на те що імунофенотипування може бути відносно простим у випадках дифузних мономорфних лімфом, інтерпретація поліморфних інфільтратів з складною імуноархітектурою може бути проблематичним. Більш детальне обговорення інтерпретації<sup>6</sup> імунофенотипування виходить за рамки цих інструкцій.

## 5.2 Проточна цитометрія

### 5.2.1 Вступ

Проточна цитометрія це техніка, за допомогою якої суспензії цілих клітин забарвлюються лінійкою флуоресціюючих антитіл та викриваються в єдиному файлі за допомогою лазерного променя за специфічною довжиною хвилі. Вимірюванням індивідуальної флуоресценції клітини та її світлового розсіювання виявляється експресія поверхневих антигенів, що може корелювати з розміром клітини та її структурою. Комп'ютерний аналіз та збір індивідуальних даних клітини дає змогу виявити та характеризувати патологічний імунофенотип.<sup>7</sup>

Ця техніка може бути виконана на матеріалі хірургічної біопсії лімфатичного вузла або екстранодальної тканини пухлини, крові, аспіраті кісткового мозку, тонкогілкової біопсії або іншому рідкому зразку.

Проточна цитометрія особливо використовується при оцінці зразків тонкогілкової біопсії для встановлення типу клітин, походження та В-клітинної клональності. Це також використовується для наступного фенотипування специфічних клітин в моніторингу резидуальної хвороби.

#### **Коментар робочої групи:**

*В Україні через недостатнє матеріально-технічне забезпечення метод проточної цитометрії застосовується обмежено.*

### 5.2.2 Технічні аспекти

Інтактні шматочки тканини підлягають дисоціації в суспензії клітин в лабораторії. Цей крок можна не виконувати, якщо клітинна суспензія була приготовлена в процесі сортування. (пояснено в розділі 4).

Проточна цитометрія може бути застосована для тонкогілкової біопсії та зразків крові та кісткового мозку без необхідності ізолювати одноядерні клітини в суспензії, таким чином спрощується лабораторна обробка та проведення імунофенотипування в зразках високого ризику, таких як HIV зразки, неушкоджені. Для цих та множинних інших зразків (наприклад тонкогілкових аспіратів) лізис еритроцитів є необхідним для уникнення контамінації еритроцитами. Доречні реагенти для лізису (наприклад хлорид амонію) використовуються для лізису еритроцитів без денатурації або руйнування клітинних антигенів. Щільний градієнт центрифугування (наприклад Ficoll huраque) може використовуватись для видалення еритроцитів та загинувших клітин зі зразка. Цей метод також концентрує потрібні клітини.

Для периферичної крові та зразків аспірату кісткового мозку забарвлені мазки необхідно оцінити морфологічно. Для тканин, тонкогілкових аспіратів та рідких зразків необхідно виконати центрифугування клітинної суспензії. Вони повинні оцінюватись морфологічно перед аналізом проточної цитометрії, що забезпечить адекватний зразок та вибір антитіл. Необхідно перевірити клітинну життєздатність в суспензії клітин. Це повинно бути зроблено використовуючи флуоресцентні барвники, такі як пропідіум йодид, 7-AAD, або виключаючи Тріпан блакитний.

Контроль ізотипу повинен бути для всіх аналізів. Негативний контроль забезпечує відсутність неспецифічного зв'язування первинних антитіл клітинними популяціями, що досліджуються. Більшість досліджуваних зразків містять деяку кількість негативних клітин (тобто нормальні клітини, які не експресують антиген, що нас цікавить), які також є внутрішнім негативним контролем.

Для селекції лімфоїдних клітин, що досліджуються, можливо використовувати один з двох методів:

1. Розмір клітин (передне розсіювання) та клітинний склад (розсіювання з боку), або
2. Експресія CD45 та клітинний склад (розсіювання з боку).

Посилення переднього та бокового розсіювання спостерігається в великоклітинних лімфомах. Більшість зразків лімфом мають експресію CD45 як в нормальних лімфоїдних клітинах.<sup>8</sup>

### 5.2.3 Вибір панелі антитіл

Антитіла, які використовуються в проточній цитометрії для розпізнавання лімфом виявляють Т-клітинні антигени (наприклад: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD1a, Т-клітинний рецептор), В-клітинні антигени (наприклад: CD10, CD19, CD20, CD23, CD79b, FMC7, IgM, каппа та лямбда легкі ланцюги) та антигени диференціювання (наприклад TdT). В-клітинні лімфоми ідентифікуються за експресією В-клітинних асоційованих антигенів та рестрикції легких ланцюгів (каппа або лямбда), ідентифікується клональність. Більшість лімфом демонструють характерний фенотип, який допомагає в класифікації хвороби.

Оцінювання проточної цитометрії вимагає інтерпретації клітинного фенотипу, разом з селекцією та морфологією клітин. Для інтерпретації проточної цитометрії важливим є розуміння експресії антигенів в клітинах нормальної диференціації. Клітини новоутворення можуть мати той же фенотип, що їх нормальні аналоги<sup>9</sup>. Однак, деякі з злоякісних новоутворень набувають антигени, які в нормі не експресуються (наприклад експресія CD2 при гострому мієлоїдному лейкозі), або втрату очікуваної експресії антигену (втрата експресії CD7 в Т-клітинних новоутвореннях).

Кількість та тип антитіл, які включають в панель залежить від:

- Клінічних питань, для прикладу, первинний діагноз лімфома, послідує дослідження за встановленням діагнозу, підтипу, виявлення мінімальної резидуальної хвороби або інше, таке як кількість клітин Т-хелперів після хіміотерапії у пацієнта з діагнозом лімфома.
- Типу проточного знаряддя, наприклад, три або більше кольорів.
- Вартість

Таблиця 5.1 показує панель антитіл, яка рекомендована Британською комісією по стандартизації в гематології<sup>10</sup> для діагностики хронічних лімфопроліферативних захворювань із зрілих клітин.

**Таблиця 5.1. Діагностика хронічних лімфопроліферативних захворювань із зрілих клітин**

Перша лінія:	В-клітини	T-cell	B-cell and T-cell	
	CD19 CD23. FMC7 SmIg* (kappa/lambda) CD22*, CD79b*	CD2	CD5	
Друга лінія:	I	II	III	IV
	CD11c, CD25 CD103, HC2	Cyt Ig (kappa/lambda) CD79a, CD138	CD3, CD7 CD4, CD8 CD25	Cyclin D1

Джерело: змінено Британською комісією по стандартизації в гематології (BCSH)<sup>10</sup> \*Інтенсивна мембранна експресія. I = захворювання з «волосатими» клітинами; II = захворювання з можливим лімфоплазмодитарним або плазмодитарним диференціюванням; III = Т-клітинні захворювання; IV = можливі мантийноклітинні та неklasифіковані В-клітинні лімфоми. Необов'язкові маркери: асоційовані з натуральними кілерами (CD16, CD56, CD11b, CD57); тімічні маркери (TdT); маркери, асоційовані з активованими Т-клітинами (CD25); цитотоксичні Т-клітинні або NK маркери (TIA-1).

Панель антитіл, яка рекомендована для рутинної клінічної лабораторії, включає більшість з наступних антитіл: CD5, CD19, CD20, CD10, CD23, CD22, CD16, CD56, CD3, CD4, CD8, FMC7, CD103, CD25, CD11c, CD7 та CD79b.

#### 5.2.4 Дані про специфічні захворювання

##### *В-клітинні лімфоми*

Проточна цитометрія використовується в гематології для дослідження зразків на наявність популяції В-клітин моноклональної природи. В-клітинна клональність встановлюється виявленням рестрикції легких ланцюгів поверхневих імуноглобулінів (в популяції В-клітин спостерігається експресія легких ланцюгів лише одного типу – kappa ( $\kappa$ ) або lambda ( $\lambda$ )). Співвідношення  $\kappa:\lambda >3:1$  або  $<1:2$  чітко свідчить про наявність моноклональної популяції В-клітин. Такі дослідження можна проводити на зразках периферичної крові, кісткового мозку, тонко-голкової аспірації, тканинних чи рідинних зразках. В-клітинна клональність може бути підтверджена виявленням характерних фенотипічних ознак конкретних В-клітинних лімфом/лейкемій.

Таблиця 5.2. Індолентні В-клітинні лімфоми: особливості імунофенотипу<sup>11</sup>

Тип лімфоми	SIG	CIG	CD5	CD10	CD23	CD43
В-ХЛЛ/ Дрібноклітинна лімфома	+	-/+	+	-	+	+
Лімфоплазмодитарна лімфома	+	-	-	-	-	-/+
Лімфома мантийної зони	+	-	+	-/+	-	+
Фолікулярна лімфома	+	-	+	+/-	-/+	-
Лімфома маргінальної зони	+	40%+	+	-	+/-	-/+

+ = 90% позитивних; +/- = >50% позитивних; -/+ = <50% позитивних; - = <10% позитивних

Слід зазначити, що популяція В-клітин моноклональної природи, що за фенотипом нагадує ХЛЛ/дрібноклітинна лімфома може бути виявлена у клінічно здорових людей з нормальними показниками крові.<sup>12</sup>

##### *Т-клітинні лімфоми*

Складнішим є застосування проточної цитометрії для дослідження Т-клітинних лімфопроліферативних захворювань, ніж для В-клітинних неоплазій, оскільки деякі з них мають характерний фенотип. Багато Т-клітинних злоякісних новоутворень мають атипичний Т-клітинний фенотип з аберрантним набуттям або ж втратою антигенів. Як показує досвід, аберрантну втрату очікуваних Т-клітинних антигенів (в основному CD5 або CD7), і втратою або ко-експресією CD4 і CD8. Проточна цитометрія, як правило, дозволяє встановити фенотип пухлинних клітин у випадках, коли вони складають більшу долю клітин у зразку. Проте, виявлення невеликої частини пухлинних Т-клітин у зразку на тлі нормальних за допомогою проточної цитометрії зазвичай є неможливим.

Для Т-клітинних злоякісних новоутворень не існує чітких фенотипічних маркерів моноклональності. Моноклональні антитіла до V $\beta$  репертуару антигенів можуть бути використані для проточної цитометрії. Виявлення рестрикції V $\beta$  репертуару може бути використано в якості скринінгового тесту для встановлення моноклональності Т-клітин. Остаточне підтвердження Т-клітинної клональності проводиться з використанням молекулярно-біологічних методів (Саузерн-блоттинг або ПЛР).<sup>13</sup>

### *Лімфома Ходжкіна*

При лімфомі Ходжкіна (ЛХ) популяція злоякісно-трансформованих клітин становить приблизно 1 % загального числа клітин у суспензії. З цієї причини та з урахуванням факту, що злоякісно-трансформовані клітини при ЛХ є CD45-негативними та зазвичай експресують «нульовий» клітинний фенотип, проточна цитометрія не знайшла застосування в діагностиці цього захворювання. Таким чином, проточна цитометрія в основному є неінформативною для діагностики ЛХ, за винятком тих випадків, коли потрібно виключити популяцію лімфоїдних клітин з моноклональним чи іншим аберрантним імунофенотипом.

### **5.3. Прогностичні маркери**

#### **5.3.1. Вступ**

Незважаючи на те, що класифікація ВООЗ розділяє лімфоми на окремі види, багато з них є гетерогенними. Наприклад, t(14;18), що є характеристикою фолікулярної лімфоми, виявляється у мінорній частині випадків дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), вказуючи на те, що ця група лімфом включає в себе більше, ніж один вид. Ця гетерогенність знаходить своє відображення і в клінічній поведінці захворювання, 50-60 % випадків ДВВКЛ виліковуються з використанням схем лікування на основі антрациклінів, тоді як решта 40-50 % - не виліковуються. Пошук прогностичних маркерів зосереджений в основному на ДВВКЛ, але нещодавно, було знайдено молекулярні події, що мають достовірну прогностичну значимість при ХЛЛ/ дрібноклітинній лімфомі.

#### **5.3.2. Дифузна В-великоклітинна лімфома**

Було розглянуто багато маркерів в якості можливих прогностичних показників ДВВКЛ, але жоден з кандидатів не отримав загального визнання. Для кожного з цих маркерів пороговий відсоток, що використовується для визначення сприятливості є критичним, крім того, суперечливі результати деяких серій досліджень можуть бути пов'язані з використання різних обмежень.<sup>14</sup>

#### *Індекс проліферації Ki-67*

Ki-67 – антиген, що експресується при G1, S, G2 та M фазах клітинного циклу і може бути використаний для визначення проліферативного індексу при багатьох видах лімфом, зокрема при ДВВКЛ. Дослідження, проведені на заморожених зрізах дали суперечливі результати, та все ж вважається, що індекс проліферації > 80 % є несприятливим прогностичним маркером ДВВКЛ, незалежно від міжнародного прогностичного індексу (PI).<sup>15</sup> Серія нещодавніх досліджень, проведених на парафінових зрізах, показали подібні результати.<sup>16</sup>

З іншого боку, дослідження по вивченню не тільки ДВВКЛ<sup>17</sup>, а й інших рецидивних форм лімфом, виявили, що пацієнти з індексом проліферації пухлинних клітин < 80 % значно більш імовірно не відповідають на терапію, не досягають повної відповіді, і, як правило, мають нижчі показники виживаності без прогресування захворювання та загальної виживаності, ніж пацієнти з більш високим індексом проліферації.

#### *Зміни(мутації) p53*

Зміни p53 при ДВВКЛ оцінити досить складно через різні методи дослідження, що включають імунофарбування (імуногістохімія, проточна цитометрія), LOH-аналіз, SSCP-аналіз, метод прямого секвенування. Імунофарбування – найпростіший спосіб дослідження p53. Мультиваріантний аналіз в одному дослідженні показав значно нижчий показник загальної виживаності у пацієнтів з мутацією p53 при низькому та проміжному ступенях ризику за PI.<sup>18</sup> Результати інших досліджень свідчать, що експресія білка p53 не є незалежним прогностичним фактором повної відповіді на терапію та виживаності пацієнтів з ДВВКЛ.<sup>19,20</sup> Роботи по вивченню ролі експресії p53 у формуванні лікарської резистентності дали суперечливі результати.<sup>17,18</sup> Однак, наявність експресії p53 при деяких лімфомах може бути пов'язана з пухлинною прогресією.<sup>21</sup>

#### *bcl-2*

Прогностична роль транслокацій із залученням гену *bcl-2* при ДВВКЛ не доведена. Однак, наявність експресії білка *bcl-2* при ДВВКЛ вважається несприятливим прогностичним

фактором<sup>22,23</sup> і використовується для подальшої стратифікації у випадках ДВВКЛ проміжного ступеня ризику за ІРІ.<sup>24</sup>

Припущення, що інгібування апоптозу за рахунок експресії *bcl-2* може стимулювати формування лікарської резистентності<sup>25</sup> було підтверджено експериментами на тваринних моделях. Нещодавні дослідження групи пацієнтів похилого віку показали, що несприятливий прогностичний вплив експресії білка *bcl-2* нівелюється додаванням ритуксимабу («Мабтера») до стандартних комбінованих хіміотерапевтичних протоколів лікування.<sup>27</sup>

У дослідженнях по вивченню не тільки ДВВКЛ, а інших рецидивних форм лімфом, було встановлено, що експресія білка *bcl-2* є сурогатним маркером низького проліферативного індексу і не має незалежного впливу на лікарську резистентність, виживаність без прогресування захворювання та загальну виживаність.<sup>17</sup>

**Коментар робочої групи;**

«Мабтера» – торгова назва лікарського засобу ритуксимаб

***bcl-6***

Дослідження наявності кореляції транслокацій із залученням гену *bcl-6* з прогнозом перебігу ДВВКЛ дали суперечливі результати.<sup>28,29</sup> Проте, в двох нещодавніх роботах було показано, що експресія гену *bcl-6* пов'язана із значним поліпшенням виживаності у пацієнтів з ДВВКЛ.<sup>30,31</sup> У першому дослідженні, пацієнти з високою експресією гену

*bcl-6* мали вищі показники загальної виживаності при мультиваріантному аналізі з та без урахування елементів ІРІ у порівнянні з групою пацієнтів, що мали низький рівень експресії *bcl-6*, як за результатами імунофарбування, так і ЗТ- ПЛР з детекцією в режимі реального часу.

Тим не менше, результати останнього і більш широкого дослідження із залученням 128 пацієнтів з ДВВКЛ та використанням різних обмежень для визначення сприятливості (10 % проти 25 %), не показали прогностичного значення експресії *bcl-6* при ДВВКЛ.<sup>23</sup>

***CD10***

Експресію CD10 при ДВВКЛ було досліджено у нещодавніх численних роботах з використанням імуногістохімії і проточної цитометрії та отримано суперечливі результати.<sup>14</sup> Найбільше дослідження, проведене на сьогоднішній день, показало значно кращі показники виживаності для CD10+ ДВВКЛ, ніж для CD10– серед випадків низького ступеня ризику за ІРІ. Тоді як, при ДВВКЛ високого ступеня ризику експресія CD10 не впливала на виживаність.<sup>32</sup> При ДВВКЛ експресія CD10 корелює з наявністю t(14;18)(q32;q21) і в комбінації з *bcl-6* є сурогатним маркером «зародкового центру» чи «фенотипу зародкового центру», як було показано у дослідженнях з використанням технології кДНК-мікрочіпів.<sup>33,34</sup> Відсутність експресії *bcl-2* у комбінації з фенотипом зародкового центру сприяє підвищенню показника виживаності у хворих на ДВВКЛ проміжного ступеня ризику за ІРІ.<sup>24</sup> Суперечливі результати деяких досліджень<sup>23</sup> можуть бути частково пояснені нещодавнім спостереженням, що пізні рецидиви при ДВВКЛ значно частіше зустрічаються у випадках з фенотипом зародкового центру.<sup>35</sup>

***MUM1***

MUM1/IRF білок, як правило, експресується у плазматичних клітинах і пізніх В-клітинах зародкового центру. У дослідженнях з використанням мікрочіпів було показано, що MUM1 кластери експресуються серед «активованих В-подібних ДВВКЛ», але не серед ДВВКЛ з фенотипом зародкового центру<sup>29</sup>, разом з тим комбіноване забарвлення по *bcl-6*, CD10 and MUM1 на тканинних зрізах розглядається як провісний фактор цих прогностичних груп.<sup>30</sup> У тому ж дослідженні з використанням мікрочіпів було встановлено, що експресія MUM1 корелює з несприятливим перебігом захворювання у хворих з ДВВКЛ.<sup>30</sup>

***Дослідження з використанням технології кДНК мікрочіпів***

Дослідження експресії генів дозволяє стратифікувати всі випадки ДВВКЛ по групам ризику незалежно від ІРІ, в першу чергу на ДВВКЛ з фенотипом зародкового центру у порівнянні з «активованими В-клітинами ДВВКЛ» (див. Розділ 6.2.6).

Із застосування такого ж підходу було показано, що профіль експресованих генів при медіастинальній В-великоклітинній лімфомі (МВВКЛ) відмінний від інших форм ДВВКЛ, і в більшій мірі відповідає класичній лімфомі Ходжкіна.<sup>36,37</sup>

В даний час дослідження з використанням технології кДНК мікрочіпів мають практичне застосування лише в кількох спеціалізованих центрах. В майбутньому завдяки використанню даної технології очікується більш широке застосування сурогатних маркерів для прогнозування ДВВКЛ.

### 5.3.3. Інші лімфоми

#### *Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ)/ дрібноклітинна лімфома*

ХЛЛ поділяють на дві прогностичні групи в залежності від наявності чи відсутності соматичних мутацій у кодуєчому регіоні важких ланцюгів імуноглобулінів (IgVH).<sup>38</sup> Було показано, що експресія ZAP-70 (zeta-associated protein 70), тирозинової протеїнкінази, що, як правило, зустрічається у природних кілерних та Т-клітинах, корелює з IgVH-негативним статусом.<sup>39,40</sup> Експресія ZAP-70, визначена за допомогою проточної цитометрії або імуногістохімії, тісно корелює з експресією мРНК ZAP-70 і відсутністю мутацій в IgVH регіоні.<sup>41</sup>

#### *Лімфома мантийної зони*

При мультіваріантному аналізі було показано, що при лімфомі мантийної зони проліферативний індекс, визначений методом імуногістохімії на основі фарбування на Ki-67 антиген, має прогностичне значення.<sup>42</sup> Надмірна експресія білка сурвівін, інгібітору апоптозу, визначається на основі виявлення мРНК чи за допомогою імуногістохімії. У мультіваріантному аналізі було показано, що сурвівін здатний істотно знижувати виживаність пацієнтів з лімфомою мантийної зони, але в меншій мірі, ніж проліферативний індекс.<sup>43</sup>

Дослідження IgVH статусу при лімфомі мантийної зони, як і при ХЛЛ, показали суперечливі результати.<sup>44,45</sup> Більше того, на сьогоднішній день, для лімфоми мантийної зони ще не знайдено сурогатного маркера мутаційного статусу, аналогічного ZAP-70 при ХЛЛ.

Нещодавні дослідження з використанням технології кДНК мікрочіпів охарактеризували генетичні особливості лімфоми мантийної зони і визначили маркери прогнозування виживаності на основі експресії генів при цьому захворюванні. На даному етапі, однак, не існує сурогатних маркерів, ідентифікованих для широкого використання в звичайних діагностичних лабораторіях.

#### *CD30+ анапластична великоклітинна лімфома (АВКЛ)*

Хоча це і не вважається прогностичним маркером, ALK1, визначають при АВКЛ методом імуногістохімії на парафінових зрізах. Було визначено, що експресія ALK1 при АВКЛ тісно пов'язана із сприятливим прогнозом перебігу захворювання.<sup>48,49</sup> Результати мультіваріантного аналізу показали, що експресія CD56 при CD30+ АВКЛ корелює з гіршими показниками виживаності незалежно від експресії ALK чи IPI.<sup>50</sup> Експресія MUC-1 асоціюється з гіршими показниками виживаності у ALK-негативних, але не у ALK-позитивних випадках АВКЛ.<sup>51</sup>

### 5.4 Список літератури

1. Leong A-Y, Lee ES, Yin H, Kear M, Haffajee Z, Pepperrall D. Antigen retrieval with controlled superheating at 120°C. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 2002.
2. Butmarc JR, Kourea HP, Levi E, Kadin ME. Improved detection of CD5 epitope in formalin-fixed paraffin-embedded sections of benign and neoplastic lymphoid tissues by using biotinylated tyramine enhancement after antigen retrieval. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 682-8.
3. Banks PM. Technical factors in the preparation and evaluation of lymph node biopsies. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic hematopathology*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1992.
4. Knowles DM. Immunophenotypic markers useful in the diagnosis and classification of hematopoietic neoplasms. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic Hematopathology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
5. Leong A-Y, Cooper K, Leong FJ. *Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology*. London: Greenwich Medical Media, 1999.



6. Warnke RA, Isaacson PG. Immunohistochemical analysis of lymphoid tissue. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic Hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
7. Gratama JW, Bolhuis RL, 't Veer MB. Quality control of flow cytometric immunophenotyping of haematological malignancies. *Clin Lab Haematol* 1999; 21: 155-60.
8. Borowitz MJ, Guenther KL, Shults KE, Stelzer GT. Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometric analysis. Use of CD45 and right-angle light scatter to gate on leukemic blasts in three-color analysis. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 534-40.
9. Rothe G, Schmitz G. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies. Working Group on Flow Cytometry and Image Analysis. *Leukemia* 1996; 10: 877-95.
10. Bain BJ, Barnett D, Linch D, Matutes E, Reilly JT. Revised guideline on immunophenotyping in acute leukaemias and chronic lymphoproliferative disorders. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 1-13.
11. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
12. Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 2002; 100: 635-9.
13. Langerak AW, van Den BR, Wolvers-Tettero IL et al. Molecular and flow cytometric analysis of the Vbeta repertoire for clonality assessment in mature TCRalpha beta T-cell proliferations. *Blood* 2001; 98: 165-73.
14. de Leval L, Harris NL. Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance. *Histopathology* 2003; 43: 509-28.
15. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 1994; 83: 1460-6.
16. Sanchez E, Chacon I, Plaza MM et al. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell-cycle regulator proteins. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1931-9.
17. Wilson WH, Teruya-Feldstein J, Fest T et al. Relationship of p53, bcl-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89: 601-9.
18. Moller MB, Gerdes AM, Skjodt K, Mortensen LS, Pedersen NT. Disrupted p53 function as predictor of treatment failure and poor prognosis in B- and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1085-91.
19. Kramer MH, Hermans J, Parker J et al. Clinical significance of bcl2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2131-8.
20. Osada M, Ishioka C, Ichinohasama R et al. Influence of p53 mutation on pathological grade, but not prognosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Drug Des* 1999; 14: 107-14.
21. Sander CA, Yano T, Clark HM et al. p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood* 1993; 82: 1994-2004.
22. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 244-51.
23. Colomo L, Lopez-Guillermo A, Perales M et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101: 78-84.

24. Barrans SL, Carter I, Owen RG et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 1136-43.
25. Reed JC. Bcl-2: prevention of apoptosis as a mechanism of drug resistance. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 451-73.
26. Schmitt CA, Lowe SW. Bcl-2 mediates chemoresistance in matched pairs of primary E(mu)-myc lymphomas in vivo. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 206-16.
27. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003; 101: 4279-84.
28. Offit K, Lo CF, Louie DC et al. Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 74-80.
29. Barrans SL, O'Connor SJ, Evans PA et al. Rearrangement of the BCL6 locus at 3q27 is an independent poor prognostic factor in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2002; 117: 322-32.
30. Lossos IS, Jones CD, Warnke R et al. Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2001; 98: 945-51.
31. Braaten KM, Betensky RA, de Leval L et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1063-9.
32. Ohshima K, Kawasaki C, Muta H et al. CD10 and Bcl10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis. *Histopathology* 2001; 39: 156-62.
33. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-11.
34. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275-82.
35. de Jong D, Glas AM, Boerrigter L et al. Very late relapse in diffuse large B-cell lymphoma represents clonally related disease and is marked by germinal center cell features. *Blood* 2003; 102: 324-7.
36. Rosenwald A, Wright G, Leroy K et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198: 851-62.
37. Savage KJ, Monti S, Kutok JL et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3871-9.
38. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood* 2002; 100: 1177-84.
39. Crespo M, Bosch F, Villamor N et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulinvariable- region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1764-75.
40. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003; 101: 4944-51.
41. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004; 363: 105-11.
42. Raty R, Franssila K, Joensuu H, Teerenhovi L, Elonen E. Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 69: 11-20.

43. Martinez A, Bellosillo B, Bosch F et al. Nuclear survivin expression in mantle cell lymphoma is associated with cell proliferation and survival. *Am J Pathol* 2004; 164: 501-10.
44. Orchard J, Garand R, Davis Z et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood* 2003; 101: 4975-81.
45. Walsh SH, Thorselius M, Johnson A et al. Mutated VH genes and preferential VH3-21 use define new subsets of mantle cell lymphoma. *Blood* 2003; 101: 4047-54.
46. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003; 3: 185-97.
47. Martinez N, Camacho FI, Algara P et al. The molecular signature of mantle cell lymphoma reveals multiple signals favoring cell survival. *Cancer Res* 2003; 63: 8226-32.
48. ten Berge RL, de Bruin PC, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, van d, V, Meijer CJ. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma demonstrates similar poor prognosis to peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Histopathology* 2003; 43: 462-9.
49. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3913-21.
50. Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALKpositive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. *Blood* 2000; 96: 2993-3000.
51. Rassidakis GZ, Goy A, Medeiros LJ et al. Prognostic significance of MUC-1 expression in systemic anaplastic large cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2213-20.

## РОЗДІЛ 6 МОЛЕКУЛЯРНІ І ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – ПРИНЦИПИ

### 6.1 Вступ

При більшості лімфопроліферативних захворюваннях морфологічна оцінка та визначення імунофенотипу є необхідними для встановлення діагнозу. У невеликій кількості складних випадків (5-10%)<sup>1,2</sup> молекулярні дослідження потрібні для уточнення діагнозу. Приблизно 75% таких випадків будуть вирішені шляхом молекулярних досліджень. До 5% лімфом не вдається ідентифікувати, не дивлячись на всі дослідження.

Отримання матеріалу та його транспортування (див.розділ 6.4) мають надзвичайно великий вплив на результати молекулярних досліджень. Тому для отримання максимально точних даних є необхідним спілкування клініцистів та молекулярних біологів напередодні біопсії чи забору клітин. Необхідно також знати обмеження, чутливість та специфічність кожного методу.

#### Ключове положення

Молекулярні дослідження необхідно проводити у лабораторіях, що пройшли експертизу та беруть участь у програмах забезпечення належної якості. Результати повинні корелювати з клінічними, морфологічними, імунофенотиповими та іншими лабораторними даними і не повинні бути від них ізольовані.

#### 6.1.1 Показання для молекулярних досліджень

- Якщо не було встановлено морфологічно чи методом імунофенотипування:
  - доказ клональності (і ймовірно злоякісності)
  - визначення лінійності
  - визначення специфічного підтипу лімфоми
- Визначення мінімальної резидуальної хвороби (MPX) та її моніторинг (MPXM)
- Визначення наявності вірусів при лімфомі
- Молекулярні дані для можливого визначення прогнозу

#### 6.1.2 Методи

- i Саузерн-блоттінг (СБ)
- ii Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та кількісна ПЛР в режимі реального часу (RQ-PCR)
- iii Звичайні цитогенетичні дослідження
- iv Флуоресцентна гібридизація in situ (FISH)

До інших технічно більш вимогливих та дорогих методів відносяться мультикольорова FISH (M-FISH) та спектральне каріотипування (SKY), порівняльна геномна гібридизація (CGH) та генетична експресія за допомогою сДНК технологією мікроеррей. Дані методи не відносяться до загальнодіагностичних.

#### 6.1.3 Молекулярні цілі

- i Зміни у антигенному рецепторі:
  - важкого ланцюга імуноглобуліну (IgH)
  - Т-клітинних рецепторів (TCR $\gamma$  та TCR $\beta$ )
- ii Хромосомні транслокації
- iii Специфічні вірусні послідовності

## 6.2 Методи

### 6.2.1 Аналіз Саузерн-блоттінгу (СБ)

Не дивлячись, що метод ПЛР замінив СБ як первинний молекулярний діагностичний метод, він все ще залишається золотим стандартом при визначенні клональності у складних діагностичних випадках.<sup>6</sup>

#### *Показання для СБ:*

СБ показано:

- при неможливості проведення ПЛР або якщо ПЛР є дуже інтенсивним методом.
- Для визначення моноклональності антигенного рецептору, що неможливо визначити за допомогою ПЛР.

#### *Переваги СБ:*

Головною перевагою є низька частота хибно позитивних та хибно-негативних результатів.<sup>1,7,8</sup>

#### *Недоліки СБ:*

- Необхідність свіжого матеріалу біопсії для забезпечення великої кількості високоякісної ДНК, тому сильно обмежено застосування фіксованого матеріалу.
- Тривалість до декількох днів.
- Часто використовуються радіоактивні матеріали.
- Низька аналітична чутливість (дивись Секцію 6.2.4 нижче), тому не слід застосовувати при патології з невеликим вмістом моноклональних клітин (наприклад, Т-клітинна лімфома, збагачена В-клітинами, лімфома Ходжкіна) та для визначення МРХМ.

#### *Цілі та зонди для СБ*

В рутинній діагностиці аналізують зміни в IgH та TCRβ. Доступними є велика кількість рестрикційних ензимів, зондів та систем детекції і які були оптимізовані саме для вивчення IgH та TCRβ.<sup>9-12</sup> Необхідно використати щонайменше три інформативних рестриктивних ензими для аналізу, щоб уникнути хибно позитивного результату при єдиному розриві, що виникає у рестрикційній точці поліморфізму чи при соматичних мутаціях в антигенному рецепторі. Також для підтвердження клональності при розриві тільки за допомогою одного ензиму із трьох, необхідно додати четверту рестриктивну ендонуклеазу. Для визначення змін у IgH та TCRβ, зонди для з'єднуючої ділянки є більш інформативними, ніж зонди для постійної ділянки.<sup>11</sup>

Настанова – Оцінка – забезпечення точності	Рівень доказовості	Посилання
Протоколи для Саузерн-блоттінгу (СБ) мають бути оптимізовані у кожній лабораторії. Щонайменше три інформативних рестриктивних ензими слід використовувати для кожного дослідження	IV	9-12

#### *Виконання дослідження*

Методом СБ можна ідентифікувати понад 90% В-НХЛ та Т-НХЛ.<sup>1,11-13</sup> Аналітична чутливість складає 1-5% при наявності поліклональності, таким чином для визначення повинно бути якнайменш 1-5% клональних клітин.<sup>11,12</sup>

#### *Інтерпретація результатів і помилок*

Інтерпретація даних СБ і оцінка клональності повинні проводитися згідно прийнятим керівництвом.<sup>11,12,14</sup> Хибно позитивні результати можуть бути зумовлені перехресною гібридизацією, неповним перетравленням ДНК, поліморфізмом довжини рестриктивних

фрагментів, транзитornoю клональністю при патологічному імунному статусі, псевдоклональністю в оцінці TCR $\gamma$  (даний ген має обмежену кількість рекомбінацій) та лінійністю (перехресно-лінійні зміни), особливо при лімфобластній лімфомі.<sup>6</sup>

Настанова – Оцінка клональності	Рівень доказовості	Посилання
Інтерпретація даних Саузерн-блоттінгу (СБ) і оцінка клональності повинна проводитися згідно широко прийнятим керівництвам.	IV	11, 12, 14

### 6.2.2 Принципи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)

#### *Переваги молекулярної діагностики*

ПЛР тепер вважається методом вибору першої лінії молекулярної діагностики лімфом.<sup>3, 15-19</sup> ПЛР має наступні переваги над методом СБ:

- швидкість
- мінімальна потреба у технічному забезпеченні
- можна проводити аналіз як на ДНК, так і на РНК
- не так важлива якість ДНК, тому можна використовувати архівні та фіксовані матеріали
- більша чутливість при визначенні МРХ
- немає потреби у радіоактивних матеріалах
- можлива автоматизація аналізу

Настанова – Метод вибору для молекулярної діагностики	Рівень доказовості	Посилання
Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є методом вибору першої лінії молекулярної діагностики лімфом.	IV	3, 15-19

#### *Показання для ПЛР аналізу*

- Визначення клональних змін в AgR генів.
- Визначення повторюваних транслокацій, що характеризують деякі лімфоми.
- МРХДМ.

#### *Матеріали для аналізу ПЛР*

У зв'язку з відсутністю необхідності у великій кількості високоякісної ДНК, для аналізу ПЛР можна використовувати:

- матеріали невеликих біопсій (наприклад, з головного мозку, кишківника)
- тонкогілкові аспіраційні біопсії
- біопсії декальцифікованого кісткового мозку
- аспірат кісткового мозку
- зіскоб з гістологічного чи цитологічного слайду
- клітинну мікродиссекцію з тканинних зразків

Архівні парафінові блоки можна використовувати для більшості ПЛР і чутливість клональної детекції може бути порівняною з такою із свіжих зразків.<sup>6</sup> При оцінці клональності на матеріалі парафінових блоків дані чутливості методу значно різняться у різних лабораторіях, тому цей аналіз вимагає стандартизації.<sup>8</sup>

ПЛР в режимі реального часу потребує мРНК хорошої якості, що отримано із свіжої крові, кісткового мозку чи тканин (свіжих або миттєво заморожених). Матеріали в парафінових блоках не можна використовувати у зв'язку з деградацією РНК.

#### **Методологія ПЛР**

Аналіз ПЛР є як якісним (більше використовується з діагностичною метою) так і кількісним. За допомогою якісного аналізу можна визначити наявність чи відсутність специфічної генетичної події (наприклад, зміни в антигенному рецепторі чи хромосомну транслокацію), тоді як якісний аналіз дозволяє визначити кількість продукту ПЛР, що використовується при визначенні МРХМ.

Існує велика кількість методів ПЛР, що відрізняються за своєю складністю, вартістю та чутливістю, дизайн таких методів максимально відповідає природі молекулярної цілі, а також призначенню метода – для первинної діагностики чи для визначення МРХ.

Багато факторів впливають на чутливість кожного аналізу. До них відносяться дизайн праймера (специфічний до родини генів чи до пацієнта), дизайн аналізу (одна пара праймерів чи декілька) та система детекції ПЛР продуктів. Існує багато систем різної складності електрофорезів у гелі, що дозволяє розділити продукти в залежності від їх розмірів, нуклеотидної послідовності і конформації чи характеристик танення ДНК, що впливають на мобільність ДНК та покращують роздільну здатність різних гелів.<sup>6</sup> В рутинній лабораторній діагностиці найчастіше використовують не-денатурований поліакриламідний гель-електрофорез (PAGE), що комбінують чи з барвником етідієм бромідом і УФ освітленням чи з гібридизацією з позначеними пробами для візуалізації цих продуктів. Капілярний електрофорез з автоматичним флуоресцентним аналізом ДНК фрагментів (GeneScan) (CEGS) швидко стає системою вибору, особливо у академічних та дослідних центрах, у зв'язку з високою чутливістю і широкою розповсюдженістю.<sup>6</sup> CEGS має чіткі переваги над PAGE і більш складними селевими системами, однак у нього є і певні обмеження, у тому числі висока вартість. Його висока чутливість на рівні однієї пари збільшує вірогідність хибної інтерпретації псевдоклональності як моноклональності, тому необхідно визначити чіткі критерії інтерпретації результатів.<sup>6</sup>

Аналіз ПЛР слід оптимізувати в кожній лабораторії і проводити згідно прийнятим рекомендаціям для виконання та інтерпретації результатів ПЛР.<sup>14</sup> Також необхідно чітко знати чутливість та обмеження кожного дослідження, що проводиться,<sup>20,21</sup> розуміючи, що це потрібно повторно оцінити у серії нових автоматизованих досліджень з високою точністю.<sup>22-26</sup>

<b>Настанова – забезпечення якості</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Метод ПЛР може бути оптимізований у кожній лабораторії згідно прийнятою настановою щодо проведення та інтерпретації результатів та усвідомленням чутливості та обмежень кожного дослідження.	IV	14,20, 21
Новий автоматизований аналіз, у тому числі мультиплексний аналіз з використанням сучасних наборів праймерів потребує повторної оцінки чутливості тесту та його специфічності	IV	22-26

### **Чутливість методу ПЛР**

Два пов'язаних між собою, але різних вимірювання повинні бути враховані при оцінці клональності тесту. *Якісна чутливість* в діагностиці визначається у позитивних відсотках (тобто моноклональності) випадків, що визначені у когорті випадків у співставленні з «золотим стандартом» у визначенні клональності (тобто СБ). *Аналітична чутливість* є кількісною величиною і визначається найменшою кількістю клональних клітини, що повинні бути наявні у зразці для визначення даним методом. На це впливає велика кількість біологічних та методологічних факторів, у тому числі тип зразка, природа клітин, серед яких наявні клон альні клітини, чутливість системи детекції, що є надзвичайно важливим (наприклад простий гелювий електрофорез у порівнянні з капілярним електрофорезом), особливо при визначенні МРХ. Зазвичай, при зміні в генах антигенних рецепторів і використанні узгоджених праймерів методом рутинного гелювого електрофорезу можливо досягти 1% аналітичної чутливості (тобто 1 клональна клітина на 100 клітин), однак при 1-10%, це залежить від кількості поліклональних клітин у зразку. Це не є достатньою чутливістю для визначення МРХ. При хромосомних транслокаціях, використовуючи ДНК-ПЛР чи ПЛР в режимі реального часу, можна досягти чутливості 1 у  $10^4$ - $10^6$  клітин, в залежності від природи зразку, дизайну дослідження та чутливості системи детекції.

### **Специфічність ПЛР**

При лімфомах, особливо при лімфобластних, можуть виникати перехресно-лінійні зміни. За деяким виключенням<sup>3,5</sup>, недостатність деталізації опублікованих даних та недостатність стандартизації робить неможливим узагальнення для встановлення специфічності тесту та цінності позитивних результатів. Для більшої стандартизації даного методу необхідно більше комбінацій праймерів, а з використанням автоматизованих високоточних аналізаторів даних ПЛР, зростає частота визначення невірних змін в рецепторах антигенів, навіть при реактивних умовах.<sup>25,26</sup>

### **6.2.3 Недоліки СБ та ПЛР**

При СБ та ПЛР існує ймовірність хибно-позитивних та хибно-негативних результатів завдяки багатьом технічним та біологічним факторам, так само як і завдяки помилкам інтерпретації результатів.

#### ***Хибно-позитивні результати***

Можуть бути отримані у зв'язку з будь-яким із перерахованим фактором<sup>6</sup>:

- контамінація ДНК
- неспецифічні продукти через надлишок ампліфікаційних циклів, праймер-димер формации чи неспецифічності праймера, що зв'язався з неспецифічною ДНК послідовністю через поганий дизайн праймерів
- канонічні зміни в гені TCR $\gamma$
- псевдоклональність генних змін антигенних рецепторів у результаті низької кількості цільової ДНК<sup>20,27,28</sup>
- визначення хромосомних аномалій у здорових людей
- наявність клональної лімфоїдної популяції серед доброякісних станів або через імунну дисрегуляцію.

Якщо немає сумнівів в оцінці моноклональності, а не псевдоклональності через низьку кількість цільової ДНК, ПЛР аналіз слід повторити з використанням ДНК із зразка, щоб переконатися, що клон можна відтворити.<sup>3,29-31</sup>

<b>Настанова – забезпечення якості</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Метод ПЛР повинен проводитися з використанням певної кількості цільової ДНК для запобігання	IV	20,27, 28



<p>неправильної інтерпретації моноклональності, що виникають у результаті селективної ампліфікації олігоклонів у зразках, що містять невелику кількість лімфоцитів.</p> <p>Якщо є певні сумніви щодо оцінки моноклональності, ПЛР необхідно повторити, щоб переконатися, що клон є відтворюваним.</p>	IV	3, 29-31
---	----	----------

#### ***Хибно-негативні результати***

Можуть виникати у зв'язку з:

- неправильним забором матеріалу
- деградацією ДНК/РНК
- дизайном ПЛР дослідження, наприклад, праймери не включають всі можливі зміни в антигенних рецепторах, тому зміна може бути пропущена, якщо дизайн праймера є невідповідним
- біологічними факторами, наприклад, невідповідність праймера в аналізі CDR3 у зв'язку з соматичною мутацією в змінному фрагменті IgH, що триває, часто зустрічається при фолікулярних лімфомах та лімфомах маргінальної зони

#### **6.2.4 Цитогенетика**

##### ***Вступ***

Впродовж останніх двох декад виявлено велику кількість хромосомних та генетичних аномалій при лімфопроліферативних захворюваннях. Ранні дослідження були засновані на звичайному аналізі каріотипу, але в останні роки за рахунок розвитку молекулярної цитогенетики від метафазного і інтерфазного методу флуоресценції *in situ* гібридизації (FISH) до мультикольорового SKY і порівняльної геномної гібридизації (CGH) значно збільшилися межі визначення цитогенетичних аномалій.

Необхідно зауважити, що хоча інтерфазний FISH і можна проводити на парафінових блоках, інші техніки (звичайна цитогенетика, метафазний FISH і SKY) потребують швидкого транспортування свіжих, життєздатних клітин до лабораторії для виготовлення короточасної культури та метафази.

##### ***Звичайні цитогенетичні дослідження***

З моменту виявлення першої цитогенетичної аномалії при хронічній мієлоїдній лейкемії у 1960 році, хромосомні дослідження почали використовувати для вивчення генетичної основи причин розвитку пухлин. Більшість цитогенетичних досліджень при лімфомах засновані на аналізі тканини лімфатичного вузла. Для отримання більш оптимального результату тканину лімфатичного вузла необхідно транспортувати у стерильному середовищі (RPMI 1640) до цитогенетичної лабораторії максимально швидко після біопсії. Суспензія з однієї клітини може бути отримана за допомогою механічної дезагрегації скальпелем чи голкою. Отримання короточасної культури в RPMI 1640 10-20 % шляхом ембріональної сироватки вважається оптимальним більшістю груп дослідників. Культура може бути використана для дослідження тільки якщо була приготована у день забору зразка тканини лімфатичного вузла.<sup>32,33</sup>

Деякі види індолентних В- та Т-клітинних лімфом можуть бути складними для дослідження цитогенетичних аномалій у зв'язку з низьким мітотичним індексом і зазвичай поганою відповіддю на дію більшості мітогенів. Найбільш ефективними мітогенами для стимулювання поділу злоякісних В-клітин є TPA і EBV. Метод FISH дозволяє визначити числові та структурні аномалії в більшості випадків і вирішити складнощі, що виникають при звичайному цитогенетичному аналізі в цій групі захворювань.

## 6.2.5 Флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH)

### *Вступ*

FISH є цінною методикою, що дозволяє визначити як структурні так і числові аномалії на рівні однієї клітини та одного гену.<sup>34,35</sup>

Даний метод зробив можливим визначення генетичних змін у випадках, в яких звичайні цитогенетичні дослідження виявилися неінформативними. Теоретично будь-яке геномне ДНК може бути використане як зонд для інтерфазних та метафазних клітин. Найбільш широко використовуються специфічні послідовності, що повторюються на індивідуальних центромерах хромосом, цілі хромосоми та локус-специфічні зонди.<sup>35</sup>

FISH заснований на можливості односторонньої ДНК гібридувати комплементарну ДНК. Цільова ДНК є клітинною хромосомою в мета- чи інтерфазі і фіксується на скельці. Зонд або безпосередньо позначений флуоресцентним тегом або з кореспондентом молекули або біотину або дигоксигеніну. Позначені зонди та цільова ДНК денатуруються та гібридуються разом для ренатурації комплементарних послідовностей. Надлишок зонду змивається, безпосередньо помічені зонди визначаються на місці ренатурації за допомогою флуоресцентного мікроскопу. Зонди, що позначені біотином чи дигоксигеніном потребують додавання міченого флуоресцеїном стрептавідину чи антидігоксигенінові антитіла.

### *Типи зондів*

*Центромерні зонди:* гібридують специфічні хромосомні центромери, що запускають послідовності наявні в гетерохроматині. Центромерні зонди комерційно доступні і допомагають визначити число кожної хромосоми, що наявна в метафазній чи інтерфазній клітині.

*Цілі хромосоми* являють собою збірку послідовностей від повної довжини специфічної хромосоми, похідної від хромосомно-специфічних наборів, відібраних хромосом чи мікродиссектовані ДНК. Вони дозволяють ідентифікувати комплекс аномалій, що неможливо визначити за допомогою звичайних цитогенетичних досліджень, а також допомагають виявити приховані транс локації. Однак мічення цілих хромосом неінформативне для визначення транслокацій в інтерфазних клітинах, оскільки властивість хромосоми не стискатися в інтерфазі зумовлює надзвичайно розсіяний сигнал, що не дає змогу адекватно оцінити результат.

*Локус-специфічні зонди* гібридують специфічні послідовності і надзвичайно корисні у визначенні транслокацій. Їх використовують для ідентифікації так званих «прихованих» транслокацій. Локус-специфічні зонди надають інформацію лише щодо присутності чи відсутності певної послідовності, а також групування певних послідовностей. Два локус-специфічних зонда позначають різними флуоресцентними позначками – наприклад, червоний та зелений – в результаті формується третій колір (жовтий) при групуванні двох локусів, що свідчить про транслокацію та об'єднання двох локусів. В іншому випадку, два кольори розташовують на одній із сторін конкретної точки поломки на хромосомі з транс локацією, при наявності транслокації кольори реєструються окремо.

У той час, коли FISH успішно застосовувався на цитогенетичних препаратах, збільшується число методів, що доступні для виділення ядра клітини із парафінових блоків. За допомогою інтерфазного FISH можливо виявити транслокації при лімфопроліферативних захворюваннях на парафінових блоках.<sup>36</sup> Інтерфазний FISH можна проводити на парафінових блоках декількома шляхами:

- Шляхом гібридизації безпосередньо на тканині, що знаходиться на зрізі парафінового блоку (переваги такої техніки у збереженні архітектури, обмеження включають перекривання зруйнованих клітин, що ускладнюють підрахунок клітин)
- Шляхом приготування суспензії клітин із товстого зрізу тканини, де можна застосовувати стандартну техніку FISH.<sup>36,37</sup>

Відбитки, що зроблені на оброблених сіаловою кислотою скельцях під час сортування тканини, фіксуються та зберігаються замороженими є альтернативним і недорогим методом зберігання матеріалу для можливих FISH досліджень.<sup>38</sup>

### *Показання для метафазного і інтерфазного FISH*

Вже доведено ефективність метафазного та інтерфазного методу FISH у визначенні числових хромосомних аномалій (центромерні зонди) та транслокацій (одно-, дво- та триколіорові зонди), що характеризують деякі види лімфом.<sup>39-41</sup> Суттєвою перевагою над ПЛР є можливість визначати чисельні хромосомні аномалії. Також вони корисні у визначенні транслокацій з обширними поломками (наприклад, при мантийно-клітинній лімфомі та лімфомі Беркіта), що не доступні для ПЛР аналізу.

### *Переваги і недоліки метафазного та інтерфазного методу FISH*

Відносним недоліком метафазного FISH є необхідність у суспензії живих клітин. Метод може бути обмеженим для лімфом з низьким рівнем проліферації і при незначній кількості злоскісних клітин. Також для методу характерні відносно низька роздільна здатність між 2 та 3 Mb у зв'язку з високою щільністю ДНК в метафазі.

*Інтерфазний FISH* має переваги при застосуванні на висушених на повітрі мазках, парафінових блоках і ізольованому ядрі, що свіжих замороженої тканини чи з парафінових блоків. Як і при метафазному методі FISH, багато зондів можна використовувати і для інтерфазного FISH, але зонди різної точності не можна використовувати у комбінації при одиночній гібридизації. Роздільна здатність інтерфазного методу варіює від 100 до 1000 Kb (інтерфазне ДНК – це комплекс фолдінгів, що призводить до непостійного зв'язку між геномною та фізикальною відстанню).<sup>41</sup> Це метод вибору для визначення транслокації у випадках неможливості застосування ПЛР в режимі реального часу і при широкому розповсюдженні поломок. Одним із недоліків виконання даного методу на парафінових блоках є перекриття секцій ядра, що ускладнює підрахунок клітин. Легше інтерпретувати зазвичай цитоцентрифужні препарати та мазки-відбитки.

### *Передові технології*

В той час, коли метафазний та інтерфазний FISH є технологіями, що найбільш розповсюджені і широко використовуються при діагностиці та вивченні лімфом, більш складною та високовартісною технологією є ДНК FISH мультиколіоровий FISH (M-FISH) та відносний SKY та порівняльна геномна гібридизація (CGH). Останні технології потребують сучасні цифрових записувачів зображень і систему управління з відповідним програмним забезпеченням і не описані детально у даних рекомендаціях. Більш ґрунтовну інформацію можна знайти за бібліографічним пошуком.<sup>6</sup>

### **6.2.6 Експресія генів: кДНК технологія мікрочіпів**

кДНК технологія з використанням мікрочіпів дозволяє ідентифікувати лімфому в залежності від експресії генів. Це в основному високоспеціалізований метод дослідження. Патологічні лабораторії відіграють центральну роль в процесі збору, зберігання свіжих зразків для даних досліджень, що потребують дослідження мРНК. Для підсумку деталей, що стосуються методології і аналізу даних див. у Spagnolo та ін.<sup>6</sup> Доступні декілька останніх оглядів стосовно ідентифікації лімфом.<sup>42-46</sup>

### *Використання профілю експресії генів для ідентифікації лімфом*

Визначення профілю експресії генів забезпечує суб-класифікацію лімфом на молекулярному рівні. Це дає можливість ідентифікувати гени, потенційно патогенетичного і прогностичного значення, а також ініціювати розвиток нових видів таргетної терапії.<sup>46</sup> Клінічну значимість таких досліджень було продемонстровано при декількох типах лімфом. Наприклад, були визначені різні молекулярні класи ДВВКЛ, які мають різну чутливість до терапії антрациклінами,<sup>47,48</sup> також були показані молекулярні відмінності при ранніх та пізніх стадіях ДВВКЛ.<sup>49</sup> При багатофакторному аналізі було створено модель самостійного прогнозування п'ятирічної виживаності при ДВВКЛ після хіміотерапії.<sup>48</sup> Крім того, молекулярна ідентифікація полягає у визначенні різних конкретних ланцюгів патогенетичних молекулярних груп при ДВВКЛ, що в подальшому визначає таргетну терапію.<sup>50</sup> Крім того, з'являються клінічно значущі молекулярні дані стосовно ХЛЛ, фолікулярної лімфому, лімфому з клітин зони мантиї (інші подробиці див. Spagnolo тощо).

### 6.3 Список літератури

1. Spagnolo DV, Taylor J, Carrello S, Saueracker E, Kay PH. Southern blot analysis of lymphoproliferative disorders: use and limitations in routine surgical pathology. *Pathology* 1994; 26: 268–75.
2. Langerak AW, van Krieken JH, Wolvers-Tettero IL, et al. The role of molecular analysis of immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements in the diagnosis of lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol* 2001; 54: 565–7.
3. Theriault C, Galoin S, Valmary S, et al. PCR analysis of immunoglobulin heavy chain (IgH) and TcR-gamma chain gene rearrangements in the diagnosis of lymphoproliferative disorders: results of a study of 525 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 1269–79.
4. Davis RE, Warnke RA, Dorfman RF, Cleary ML. Utility of molecular genetic analysis for the diagnosis of neoplasia in morphologically and immunophenotypically equivocal hematology lesions. *Cancer* 1991; 67: 2890–9.
5. Krafft AE, Taubenberger JK, Sheng ZM, et al. Enhanced sensitivity with a novel TCRgamma PCR assay for clonality studies in 569 formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) cases. *Mol Diagn* 1999; 4: 119–33.
6. Spagnolo D, Ellis D, Juneja S, et al. The role of molecular studies in lymphoma diagnosis: a review. *Pathology* 2004; 36: 19–44.
7. van Dongen JJ, Wolvers-Tettero IL. Analysis of immunoglobulin and T cell receptor genes: Part II: possibilities and limitations in the diagnosis and management of lymphoproliferative diseases and related disorders. *Clin Chim Acta* 1991; 198: 93–174.
8. Bagg A, Braziel RM, Arber DA, Bijwaard KE, Chu AY. Immunoglobulin heavy chain gene analysis in lymphomas: a multi-center study demonstrating the heterogeneity of performance of polymerase chain reaction assays. *J Mol Diagn* 2002; 4: 81–9. *Molecular and cytogenetic studies — techniques* 109
9. Beishuizen A, Verhoeven MA, Mol EJ, Breit TM, Wolvers-Tettero IL, van Dongen JJ. Detection of immunoglobulin heavy-chain gene rearrangements by Southern blot analysis: recommendations for optimal results. *Leukemia* 1993; 7: 2045–53.
10. Langerak AW, Wolvers-Tettero IL, van Dongen JJ. Detection of T cell receptor beta (TCRB) gene rearrangement patterns in T cell malignancies by Southern blot analysis. *Leukemia* 1999; 13: 965–74.
11. Medeiros LJ, Carr J. Overview of the role of molecular methods in the diagnosis of malignant lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1189–207.
12. Cossman J, Fend F, Staudt LM, Raffeld M. Application of molecular genetics to the diagnosis and classification of malignant lymphoma. In: Knowles DM (ed.) *Neoplastic Hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2001.
13. Griesser H. Gene rearrangements and chromosomal translocations in T cell lymphoma — diagnostic applications and their limits. *Virchows Arch* 1995; 426: 323–38.
14. O’Leary, TJ, Brindza L, Kant JA, et al. Immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangement assays; approved guidelines. 15, 1–28. 1995.
15. Pan LX, Diss TC, Isaacson PG. The polymerase chain reaction in histopathology. *Histopathology* 1995; 26: 201–17.
16. Segal GH. Assessment of B-cell clonality by the polymerase chain reaction: a pragmatic overview. *Adv Anat Pathol* 1996; 195–203.
17. Diss TC, Pan L. Polymerase chain reaction in the assessment of lymphomas. *Cancer Surv* 1997; 30:21–44.
18. Arber DA. Molecular diagnostic approach to non-Hodgkin’s lymphoma. *J Mol Diagn* 2000; 2: 178–90.

19. Cairns SM, Taylor JM, Gould PR, Spagnolo DV. Comparative evaluation of PCR-based methods for the assessment of T cell clonality in the diagnosis of T cell lymphoma. *Pathology* 2002; 34: 320–5.
20. Hoeve MA, Krol AD, Philippo K, et al. Limitations of clonality analysis of B cell proliferations using CDR3 polymerase chain reaction. *Mol Pathol* 2000; 53: 194–200.
21. van der Velden VHJ, Hochhaus A, Cazzaniga G, Szczepanski T, Gabert J, van Dongen JJ. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. *Leukemia* 2003; 17: 1013–34.
22. Derksen PW, Langerak AW, Kerkhof E, et al. Comparison of different polymerase chain reaction-based approaches for clonality assessment of immunoglobulin heavy-chain gene rearrangements in B-cell neoplasia. *Mod Pathol* 1999; 12: 794–805.
23. Beaubier NT, Hart AP, Bartolo C, Willman CL, Viswanatha DS. Comparison of capillary electrophoresis and polyacrylamide gel electrophoresis for the evaluation of T and B cell clonality by polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 2000; 9: 121–31.
24. Meier VS, Ruffle A, Gudat F. Simultaneous evaluation of T- and B-cell clonality, t(11;14) and t(14;18), in a single reaction by a four-color multiplex polymerase chain reaction assay and automated high-resolution fragment analysis: a method for the rapid molecular diagnosis of lymphoproliferative disorders applicable to fresh frozen and formalin-fixed, paraffinembedded tissues, blood, and bone marrow aspirates. *Am J Pathol* 2001; 159: 2031–43.
25. Sandberg Y, Heule F, Lam K, et al. Molecular immunoglobulin/T-cell receptor clonality analysis in cutaneous lymphoproliferations. Experience with the BIOMED-2 standardized polymerase chain reaction protocol. *Haematologica* 2003; 88: 659–70.
26. van Dongen JJ, Langerak AW, Bruggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003; 17: 2257–317.
27. Taylor JM, Spagnolo DV, Kay PH. B-cell target DNA quantity is a critical factor in the interpretation of B-cell clonality by PCR. *Pathology* 1997; 309–12.
28. Elenitoba-Johnson KS, Bohling SD, Mitchell RS, Brown MS, Robetorye RS. PCR analysis of the immunoglobulin heavy chain gene in polyclonal processes can yield pseudoclonal bands as an artifact of low B cell number. *J Mol Diagn* 2000; 2: 92–6.
29. Dippel E, Assaf C, Hummel M, et al. Clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in advanced cutaneous T-cell lymphoma: a critical evaluation. *J Pathol* 1999; 188: 146–54.
30. Assaf C, Hummel M, Dippel E, et al. High detection rate of T-cell receptor beta chain rearrangements in T-cell lymphoproliferations by family specific polymerase chain reaction in combination with the GeneScan technique and DNA sequencing. *Blood* 2000; 96: 640–6.
31. Dippel E, Klemke D, Hummel M, Stein H, Goerdts S. T-cell clonality of undetermined significance. *Blood* 2001; 98: 247–8.
32. Juneja S, Lukeis R, Tan L, et al. Cytogenetic analysis of 147 cases of non-Hodgkin's lymphoma: non-random chromosomal abnormalities and histological correlations. *Br J Haematol* 1990; 76: 231–7.
33. Harrison CJ. The lymphomas and chronic lymphoid leukaemias. In: Rooney DE (ed.) *Human cytogenetics: malignancy and acquired abnormalities*. Third edn. Oxford: Oxford University Press, 2001.
34. Andreef M, Pinkel D. *Introduction to fluorescence in situ hybridization — principles and clinical applications*. New York: John Wiley and Sons Inc, 1999.
35. Kearney L. The impact of the new FISH technologies on the cytogenetics of haematological malignancies. *Br J Haematol* 1999; 104: 648–58.

36. Paternoster SF, Brockman SR, McClure RF, Remstein ED, Kurtin PJ, Dewald GW. A new method to extract nuclei from paraffin-embedded tissue to study lymphomas using interphase fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* 2002; 160: 1967–72.
37. Schurter MJ, LeBrun DP, Harrison KJ. Improved technique for fluorescence in situ hybridisation analysis of isolated nuclei from archival, B5 or formalin fixed, paraffin wax embedded tissue. *Mol Pathol* 2002; 55: 121–4.
38. Katz RL, Caraway NP, Gu J, et al. Detection of chromosome 11q13 breakpoints by interphase fluorescence in situ hybridization. A useful ancillary method for the diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 248–57.
39. Vaandrager JW, Schuurung E, Raap T, Philippo K, Kleiverda K, Kluin P. Interphase FISH detection of BCL2 rearrangement in follicular lymphoma using breakpoint-flanking probes. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27: 85–94.
40. Frater JL, Tsiftsakis EK, Hsi ED, Pettay J, Tubbs RR. Use of novel t(11;14) and t(14;18) dual-fusion fluorescence in situ hybridization probes in the differential diagnosis of lymphomas of small lymphocytes. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10: 214–22.
41. Kluin PH, Schuurung E. FISH and related techniques in the diagnosis of lymphoma. *Cancer Surv* 1997; 30:3–20.
42. Staudt LM. Gene expression profiling of lymphoid malignancies. *Annu Rev Med* 2002; 53:303–18.
43. Lossos IS, Levy R. Diffuse large B-cell lymphoma: insights gained from gene expression profiling. *Int J Hematol* 2003; 77: 321–9.
44. Schwaenen C, Wessendorf S, Kestler HA, Dohner H, Lichter P, Bentz M. DNA microarray analysis in malignant lymphomas. *Ann Hematol* 2003; 82: 323–32.
45. Staudt LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. *N Engl J Med* 2003; 348: 1777– 85 [Erratum in *N Engl J Med* 2003; 1348(17225): 2588].
46. Wiestner A, Staudt LM. Towards molecular diagnosis and targeted therapy of lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 2003; 40: 296–307.
47. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–11.
48. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 20;346: 1937–47.
49. Nishiu M, Yanagawa R, Nakatsuka S, et al. Microarray analysis of gene-expression profiles in diffuse large B-cell lymphoma: identification of genes related to disease progression. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 894–901.
50. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med* 2001; 194: 1861–74.

## РОЗДІЛ 7 МОЛЕКУЛЯРНІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ - ДІАГНОСТИЧНІ ЗАСОБИ

### 7.1 Діагностика на основі визначення клональності В-клітин та ПЛР

#### 7.1.1 Реаранжування генів імуноглобуліну

Основним способом визначення В-клітинної клональності є оцінка реаранжувань гену IgH. Також використовується аналіз реаранжувань гену легкого ланцюга імуноглобуліну Ig (IgL), хоча цей спосіб не знайшов рутинного застосування. Для визначення клональності IgH можуть застосовуватися різні методи ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) та системи детектування. Найбільш широко застосовується стратегія на основі CDR3 (ділянка 3 визначення компліментарності), яка полягає в підсилненні ділянки CDR3, в якій при реаранжуванні генів генерується найбільша множина J-сегментів. Зазвичай в моноплексних напіввкладених та вкладених аналізах використовують дегенеративні консенсусні праймери, що гібридизовані з структурним регіоном (FR3) варіабельного регіону (V) генів разом з консенсусними праймерами закінчень 3' J-регіону генів. Додаткові реакції з застосуванням консенсусних праймерів FR1 та FR2 або ж специфічних для сімейства генів праймерів (зазвичай спрямованих на FR1 або лідерні послідовності), здатні збільшити частоту виявлення клонів.<sup>1</sup>

#### *Якісна чутливість ПЛР аналізу реаранжування IgH*

Залежно від схеми аналізу, змішування випадків, підбору затравок та застосованої системи детектування для В-клітинної лімфоми має місце значний розмах якісної чутливості – від <50% до практично 100%. Наприклад, хибно негативні результати частіше отримують у фолікулярній пригранічній зоні та при дифузних лімфомах з великих В-клітин, яким властиві соматичні гіпермутації V-регіону (особливо фолікулярних лімфом), що впливають на гібридизацію затравок при проведенні CDR3 аналізів.<sup>2-7</sup>

Для CDR3 аналізів з консенсусними праймерами (зазвичай V праймери регіону FR3) та звичайними гелями частота детектування клональності коливається від приблизно 60% до 80%. Частоту можна підвищити >90% шляхом проведення додаткових аналізів на основі праймерів FR2 та FR1 або ж праймерів лідерного регіону, включенням аналізів реаранжувань гену IgL, додаванням аналізів на специфічні хромосомні транслокації та застосуванням більш чутливих гелевих систем, зокрема CEGS.<sup>1</sup>

#### *Аналітична (кількісна) чутливість ПЛР аналізу реаранжування IgH*

Прості стратегії CDR3 на основі консенсусних затравок та неденатурованих гелів характеризуються аналітичною чутливістю в діапазоні 1–10% клональних клітин в поліклональному середовищі. Більшу чутливість (0.1–1% клональних клітин в поліклональному середовищі) можна отримати за допомогою денатурованих/секвенованих гелів з більш високою роздільною здатністю як окремо, так і з використанням автоматизованого флуоресцентного фрагментарного ДНК-аналізу.<sup>1</sup>

#### *Специфічність та позитивна прогностична цінність ПЛР аналізу реаранжування IgH*

Специфічність клональних реаранжувань генів IgH коливається від приблизно від 80% до 100% і позитивна прогностична цінність від 70% до 100%.<sup>1</sup>

#### *Міжлабораторна варіабельність та стандартизація*

Існує гостра потреба в міжлабораторній стандартизації аналізів. Міжлабораторна варіабельність якісної чутливості аналізів одних і тих же зразків лімфоми досить велика (діапазон 20–90% частоти виявлення клональності), особливо закріплених парафіном зразків.<sup>8</sup> Сумісне дослідження BIOMED-2 Concerted Action («Скоординовані дії»), яке вивчало ці відмінності ПЛР аналізів клональності (і яке опублікувало стандартизовані праймери та протоколи мультиплексних ПЛР аналізів для досліджень клональності), виявило безпрецедентно високу частоту виявлення клональності.<sup>9</sup>

Настанова з інтерпретації результатів аналізу	Рівень доказовості	Посилання
---	--------------------	-----------

<p>Результати ПЛР при дослідженні клональності IgH мають:</p> <p>(i) інтерпретуватися в контексті детальних відомостей про природу виконаного аналізу, його якісну та аналітичну чутливість, а також його прогностичну цінність;</p> <p>(ii) враховувати, що найбільш поширений CDR3 аналіз з використанням консенсусних затравок характеризується значною частотою хибно негативних результатів, особливо в фолікулярній приграничній зоні та дифузних лімфомах з великих В-клітин</p>	IV	2–7
---	----	-----

## 7.2 Застосування ПЛР для визначення клональності Т-клітин в діагностичних цілях

### 7.2.1 Реаранжування гену TCR $\gamma$

Найбільш зручним для рутинного визначення клональності Т-клітин в лабораторних умовах є ген TCR $\gamma$ , що пояснюється простотою його геномної структури та достатності декількох комбінацій праймерів V $\gamma$  і J $\gamma$  для детектування всіх можливих реаранжувань гену. Оскільки ген має лише чотири сімейства варіабельних регіонів та п'ять J-сегментів генів, то конструювання консенсусів або специфічних до сегменту гену праймерів є відносно простим завданням. Аналізи відрізняються схемою та складністю і можуть використовувати широкий спектр систем детектування, зокрема й CEGS, що впливає на якісну та аналітичну чутливість аналізу.<sup>7,10–19</sup>

#### *Якісна чутливість*

Повідомляється дуже широкий діапазон частоти виявлення клональності (від ~60% до практично 100%), що відображає ефекти змішування випадків, природу використаного ПЛР аналізу, селекцію працмерів та чутливість системи детектування. При застосуванні множинних комбінацій праймерів, що здатні виявляти всі можливі реаранжування гену TCR $\gamma$ , та рутинного PAGE (електрофорез на поліакриламідному гелі), частота виявлення клональності може сягати 80%-90%. Застосування комплексних гелів з підвищеною роздільною здатністю та автоматизованого флуоресцентного фрагментарного ДНК-аналізу дає змогу підвищити цей показник до >90% і навіть досягти 100%.<sup>1</sup> Додаткові тести на реаранжування гену TCR $\beta$  (див. нижче) у формі окремих аналізів або ж включенням затравок TCR $\beta$  в мультиплексні суміші затравок TCR $\gamma$  і TCR $\beta$  підвищують частоту виявлення клональності майже на 20%.<sup>1</sup>

#### *Аналітична чутливість*

В неденатурованих поліакриламідних гелях виявляють від 1% до 5% клональних Т-клітин в середовищі поліклональних реаранжувань гену TCR $\gamma$ , хоча така низька чутливість в основному характерна для закріплених парафіном зразків тканин.<sup>20</sup> Десятиразового збільшення чутливості (0.1–1%) можна досягти використанням комплексних гелів з більшою роздільною здатністю, або ж CEGS. Це швидка та точна методика з високою аналітичною чутливістю, що не менша ніж при застосуванні денатуруючого градієнтного гель-електрофорезу DGGE (~0.1–1% в середовищі поліклональних Т-клітин), яка здатна виявляти >90% Т-НХЛ (згідно огляду Spagnolo із співавтори<sup>1</sup>).

#### *Специфічність тестів та позитивна прогностична цінність*

Як і для зрілих В-НХЛ, ці значення мають дуже широкий діапазон і порівнювати їх вкрай важко. Діапазон значень специфічності та позитивної прогностичної цінності від приблизно від 70% до 100%.<sup>1</sup> Ймовірність клональних реаранжувань генів TCR $\gamma$  та TCR $\beta$  особливо висока в В-НХЛ шкіри<sup>21</sup> (тобто позитивна прогностична цінність відносно мала). Аналогічно в випадках зрілих Т-НХЛ з ураженням шкіри частка подвійних генотипів непропорційно більша, ніж в інших випадках.<sup>21</sup> Тому, зокрема, при запальних порушеннях шкіри ПЛР аналізи необхідно



дублювати через високу ймовірність псевдоклональних реаранжувань TCR $\gamma$ , які без дублювання можуть бути хибно інтерпретовані як моноклональні.<sup>22,23</sup>

### 7.2.2 Реаранжування генів TCR $\beta$

Через складність ген TCR $\beta$  не часто використовують для визначення Т-клітинної клональності. Цей ген має великий спектр зародкових ліній, серед яких численні сімейства V гену та J сегменти, що накладає певні обмеження на схему чутливого й водночас простого аналізу на основі обмеженої кількості консенсусних затравок. Значне інтронне сепарування реаранжованих сегментів VDJ з C регіонів значною мірою унеможливує аналізи на основі ДНК з використанням затравок V і C регіонів. Це вимагає ЗТ-ПЛР, що збільшує складність аналізу. Опублікована велика чисельність ПЛР методів, що відрізняються складністю схеми, кількісною та якісною чутливістю.<sup>1</sup>

Настанова - інтерпретація результатів аналізу	Рівень доказовості	Посилання
<p>В якості основного способу визначення Т-клітинної клональності рекомендовано ПЛР-аналіз реаранжувань генів TCR<math>\gamma</math>.</p> <p>Результати мають інтерпретуватися в контексті детальних відомостей про якісну та аналітичну чутливість із врахуванням прогностичної цінності аналізу.</p>	IV	7, 10–19

### 7.3. Виявлення та контроль мінімальних залишкових проявів захворювання (ВКМЗПЗ).

Для ВКМЗПЗ лімфоми в основному використовують ПЛР аналіз, зокрема RQ-ПЛР. Критична інтерпретація та клінічна важливість результатів вимагають врахування технічних, біологічних та клінічних факторів.<sup>24</sup> Це потребує повнішої стандартизації методології та критеріїв інтерпретації результатів<sup>25</sup>, відповідно до пропозицій BIOMED-2 Concerted Action («Скоординовані дії»)<sup>26,27</sup> та Європейської програми боротьби з раком (Europe Against Cancer Program)<sup>28,29</sup>, однак ці підходи вимагають залучення значного фінансування.

#### 7.3.1 Молекулярні мішені у ВКМЗПЗ

Вони, по суті, ті ж самі, що використовуються для первинної діагностики лімфоми, зокрема, реаранжування гену AgR (при цьому можуть використовуватися пацієнт-специфічні олігонуклеотидні затравки і зонди), хромосомні транслокації (на основі ДНК) або копії злитих генів, утворених внаслідок хромосомних транслокацій (ЗТ-ПЛР). Чутливість кількісних аналізів повинна становити від  $10^{-4}$  до  $10^{-6}$ , особливо в дослідженнях реаранжувань гену AgR, де клональні реаранжування мають відрізнятися від фонових поліклональних реаранжувань.<sup>1</sup>

#### 7.3.2 RQ-ПЛР у ВКМЗПЗ

На сьогодні для ВКМЗПЗ найчастіше застосовується аналіз RQ-ПЛР.<sup>25</sup> Вибір стратегії залежить від категорії захворювання, природи молекулярних мішеней, необхідної аналітичної чутливості та досвіду лабораторії. Кожен метод має свої переваги та недоліки.<sup>25</sup>

#### 7.3.3 Аналітична чутливість RQ-ПЛР, контроль та кількісний аналіз

Використовуючи в якості мішеней ПЛР копії мРНК злитих генів можна досягти чутливості від  $10^{-4}$  до  $10^{-6}$  із незначним ризиком хибної позитивності від виявлення копій злиття низького рівня, що зазвичай присутні в нормальних клітинах. При використанні в якості мішеней реаранжувань гену AgR чутливість сягає від  $10^{-3}$  до  $10^{-5}$ .<sup>25,30</sup> Для корекції за якістю ДНК або РНК/цДНК, яка може впливати на кількісний аналіз продуктів, до аналізу необхідно включати контрольні гени.<sup>25,31</sup>

## 7.4 Виявлення хромосомних транслокацій

Певні неходжкінські лімфоми (НХЛ) характеризуються рекурентними хромосомними аномаліями (див. таблицю 7.1), які використовуються як для діагностичних цілей, так і ВКМЗПЗ. Ці аномалії можна виявляти різними способами, зокрема SB, ДНК-ПЛР, ЗТ-ПЛР, класична цитогенетика та FISH (флуоресцентна *in situ* гібридизація). Вибір способу в основному визначається конкретною транслокацією, що потребує оцінки. У діагностиці лімфом найчастіше використовуються наступні транслокації:  $t(14;18)(q32;q21)$  для фолікулярної лімфоми,  $t(11;14)(q13;q32)$  для лімфоми клітин мантійної зони та  $t(2;5)(p23;q35)$  для системної анапластичної великоклітинної лімфоми (АВКЛ).

### 7.4.1 $t(14;18)(q32;q21)$

Це найбільш поширена не випадкова хромосомна транслокація, що виникає під час НХЛ. Цитогенетичними методами її виявляють у 80%–90% фолікулярних лімфом та у 20%–30% дифузних лімфом з великих В-клітин. Хоча для детектування може використовуватися геномна ПЛР, є й інші більш чутливі методи, а саме SB (хоча ПЛР більш дешева), традиційна цитогенетика, FISH та fibre-FISH (перераховані у порядку збільшення чутливості).<sup>32–39</sup>

#### Діагностичні ПЛР аналізи $t(14;18)(q32;q21)$

Такі аналізи забезпечують для заморожених та закріплених парафіном тканин якісну чутливість, що порівнювана з традиційною цитогенетикою, а оптимізація аналізу дає змогу досягти аналітичної чутливості 1 на  $10^5$  клітин. При застосуванні двох наборів затравок, специфічних для основного регіону точкового розриву та для другорядного кластерного регіону, транслокації виявляються у 60%–80% випадків. Присутність в нормальних здорових людей та в гіперпластичних вузлах<sup>1</sup> невеликої кількості клітин з позитивністю на транслокації<sup>1</sup> робить недоцільним застосування надто чутливих, вкладених аналітичних методик або RQ-ПЛР аналізу, призначених для виявлення мінімальних залишкових проявів захворювання. Цієї потенційної хибної позитивності можна запобігти застосуванням діагностичних аналізів з одним комплектом затравок.

#### $t(14;18)$ ПЛР для ВКМЗПЗ

Чутливі вкладені ПЛР аналізи  $t(14;18)$  з чутливістю від 1 до  $10^5$ – $10^6$  застосовуються для ВКМЗПЗ та для аналізу ефективності «очищення» кісткового мозку перед пересадженням аутологічного трансплантату. За наявності необхідних умов сьогодні найкращим способом дослідження є RQ-ПЛР з застосуванням систем TaqMan і LightCycler, чутливість яких не менша, ніж у традиційних вкладених аналізів.<sup>1</sup> Висока аналітична чутливість системи привертає увагу до інтерпретації «молекулярного рецидиву» у пролікованих пацієнтів, оскільки у здорових людей рівні позитивних на транслокації клітин можуть сягати 1 на  $10^4$  клітин.<sup>40</sup>

#### Міжлабораторна варіабельність

Мульти-інституційні дослідження повідомили значну міжлабораторну варіабельність методології дослідження *bcl-2*, відсутність у значної частини лабораторій відомостей про аналітичну чутливість їх систем (тобто була невідома нижня границя детектування), а також про значну частоту хибно-позитивних результатів та низьку чутливість.<sup>38,41</sup> Це свідчить про необхідність більш широкої міжлабораторної стандартизації цих аналізів, особливо для виявлення мінімальних залишкових проявів захворювання.

Настанова	Рівень доказовості	Посилання
«Методами вибору» виявлення $t(14;18)(q32;q21)$ є FISH або ПЛР аналізи.	IV	32, 34–38

### 7.4.2 $t(11;14)(q13;q32)$

Характерна для лімфоми клітин мантійної зони (ЛКМЗ) транслокація між генами *CCND1/BCL-1* і *IgH*, вкрай рідко зустрічається при інших видах лімфоми, і ця транслокація

спричиняє дизрегуляцією експресії цикліну D1. Далі в порядку зменшення чутливості перелічені методи виявлення аберацій гену bcl-1: ДНК fibre-FISH (~100%), традиційна FISH (в тому числі й інтерфазна FISH (>95%), мРНК in situ гібридизація (>80%), імуногістохімічне фарбування на білок циклін D1 (від 70% до >90%), звичайна цитогенетика (60–70%), SB (~70%) і геномна ПЛР (у більшості цих досліджень <50%).<sup>33,39,42</sup> Практично всі ЛКМЗ з наявністю транслокації, яку можна виявити за допомогою тих чи інших методик FISH.<sup>36,37,43–46</sup> Геномна ПЛР, в тому числі й кількісний ПЛР аналіз в реальному масштабі часу, має обмежену чутливість (40–50%) оскільки стандартні аналізи виявляють лише транслокації, що стосуються загальних транслокацій кластеру bcl-1. Найбільш ефективним за вартістю додатковим діагностичним тестом ЛКМЗ є імуногістохімічна демонстрація білку ядерного цикліну D1, чутливість якої коливається від 70% до >95%.<sup>45–49</sup>

Настанова	Рівень доказовості	Посилання
Рекомендованим способом підтвердження діагнозу лімфоми клітин мантийної зони є імунофарбування на білок цикліну D1	IV	45–49
Найбільш чутливим способом визначення t(11;14)(q13;q32) є FISH методики (за можливості їх застосування).	IV	36, 37, 43–46

#### 7.4.3 t(2;5)(p23;q35)

Для більшості АВКЛ Т/нуль-клітинного фенотипу характерна транслокація між новими ALK та NPM генами, внаслідок якої відбувається утворення злитого гену ALK/NPM із наступною дерегуляцією експресії білку ALK в ядрі та цитоплазмі. Не менше 20% харборних АВКЛ варіантів транслокацій ALK мають інших (не NPM) транслокаційних партнерів, і ці транслокації також порушують регуляцію експресії білка ALK в цитоплазмі та (або) клітинній мембрані.<sup>1</sup>

Транслокацію t(2;5)(p23;q35) можна виявити багатьма методами. Найбільш чутливим та практичним способом є імунофарбування на білок ALK<sup>50,51</sup>, яке добре корелює з іншими методами визначення.<sup>52</sup> Практично всі випадки з позитивністю на транс локацією можна виявити за допомогою ЗТ-ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція із зворотною транскрипцією), яка, однак не виявляє аномалії варіанту. Ця методика дає змогу уникнути хибної позитивності за допомогою постійного розміру продукту ПЛР, але можлива надмірна інтерпретація низького рівня транскриптів, що є у здорових людей. Найкращою ПЛР методикою, яка дає змогу оминати всі можливі пастки, є широкодіапазонна геномна ДНК-ПЛР, хоча для її проведення необхідна високоякісна недеградована ДНК.<sup>1</sup> FISH, в тому числі й інтерфазна FISH, також здатна виявляти t(2;5)(p23;q35) і аномалії варіанту 2p23.<sup>1</sup>

Настанова – Імунофенотипування – анапластична великоклітинна лімфома	Рівень доведеності	Посилання
Рекомендованим тестом для виявлення ALK та анапластичної великоклітинної лімфоми Т/нуль-клітинного типу є імунофарбування на експресію білку ALK.	IV	50-52

Таблиця 7.1 Поширені хромосомні транслокації неходжкінських лімфом

Хромосомна аберація	Лімфома	Відповідні гени
t(14;18)(q32;q21)	Фолікулярна	BCL-2, IgH
	Дифузна лімфома з великих В-клітин	
t(8;14)(q24;q32)	Лімфома Беркіта	C-MYC, IgH
t(8;22)(q24;q11)	Лімфома Беркіта	C-MYC, IgL
t(2;8)(p11;q24)	Лімфома Беркіта	C-MYC, IgK
t(11;14)(q13;q32)	Невелика підмножина лімфом мантийної зони B-CLL	CCND1 (циклін D1; BCL-1), IgH
t(11;18)(q21;q21)	Екстранодальна/приграничної зони MALT	API2, MALT1
t(14;18)(q32;q21)	Екстранодальна/приграничної зони MALT	MALT, IgH
t(1;14)(p22;q21)	Екстранодальна/приграничної зони MALT	BCL-10, IgH
t(1;2)(p22;p12)	Екстранодальна/приграничної зони MALT	BCL-10, IgK
t(2;18)(p11;q21)	CLL/SLL (5%)	BCL-2, Ig κ
t(18;22)(q21;q11)	CLL/SLL (5%)	BCL-2, Ig λ
t(14;19)(q32;q13)	CLL/SLL (<5%)	BCL-3, IgH
t(9;14)(p13;q32)	Лімфоплазмацитарна лімфома	PAX5, IgH
t(3;14)(q27;q32)*	de novo дифузна лімфома з великих В-клітин	BCL-6, IgH
t(3;22)(q27;q11)	de novo дифузна лімфома з великих В-клітин	BCL-6, Ig λ
t(2;3)(p12;q27)	de novo дифузна лімфома з великих В-клітин	BCL-6, Ig κ
Ампліфікація 2p13–15	Екстранодальна дифузна лімфома з великих В-клітин	REL ампліфікація
		(сімейство NFκB)
t(2;5)(p23;q35)**	Анапластична, великоклітинна, Т/нуль-клітинна	ALK, NPM

\* також поширюється на транслокації bcl-6 з іншими партнерами.

\*\* >20% харборних варіантів АВКЛ реаранжировань 2p23 включають гени з іншими (не NPM) транслокаційними партнерами (наприклад, TPM3, TFG, ATIC, MSN, CLTCL).<sup>1</sup>

### 7.5 Виявлення вірусу за допомогою *in situ* гібридизації

Розвиток лімфоми людини відбувається під впливом низки вірусів. Найбільш вивчений з них – це ЕБВ. Геномний матеріал ЕБВ виявляють майже в 50% випадків класичної лімфоми Ходжкіна та практично у всіх випадках ендемічної лімфоми Беркіта, природно-кілерної/Т-клітинної лімфоми назального типу, ангіоцентричної В-клітинної лімфоми (лімфоматоїдний гранульоматоз), лімфопроліферативних порушень після трансплантації органів/тканин, СНІД-асоційованих лімфом та первинних ефузійних лімфом.<sup>53</sup> Наявність ЕБВ можна визначити різними способами, зокрема СБ та ПЛР, і способом вибору є ЕБВ ЕВЕР *in situ* гібридизація<sup>54–57</sup>, яку найзручніше застосовувати при дослідженні парафінових зрізів і яка при помірній вартості забезпечує високу чутливість.

### 7.6 Стандартизація молекулярних тестів

Сьогодні спостерігається недостатня міжлабораторна стандартизація молекулярних досліджень<sup>58</sup>, що ускладнює порівняння даних різних лабораторій. Цій темі було присвячено декілька мультицентрових досліджень. Достовірну міжлабораторну варіабельність методології аналізів та частоти виявлення клональності було виявлено для досліджень гену TCR20, гену IgH8 та для виявлення t(14;18).<sup>38,41</sup>

Нещодавно були проведені мультицентрові сумісні європейські дослідження з метою оптимізації та стандартизації аналізів ПЛР, що використовуються в дослідженнях клональності при лімфомі (BIOMED-2 Concerted Action)<sup>9,59</sup>, для діагностики лейкозу та виявлення мінімальних залишкових проявів хвороби (Європейська програма боротьби з раком).<sup>28,29</sup> Незважаючи на безумовну цінність такого підходу для стандартизації та покращання детектування клональності, основними перешкодами на шляху впровадження в стандартну лабораторну практику залишаються висока вартість та складність. Із поширенням нових та чутливих методів детектування, зокрема CEGS, все більшого значення набувають питання стандартизації та настанови з оцінки моноклональності для зменшення або навіть уникнення хибно-позитивних результатів.

### 7.7 Список літератури

1. Spagnolo D, Ellis D, Juneja S, et al. The role of molecular studies in lymphoma diagnosis: a review. *Pathology* 2004; 36: 19–44.
2. Diss TC, Peng H, Wotherspoon AC, Isaacson PG, Pan L. Detection of monoclonality in lowgrade B-cell lymphomas using the polymerase chain reaction is dependent on primer selection and lymphoma type. *J Pathol* 1993; 169: 291–5.
3. Segal GH, Jorgensen T, Masih AS, Braylan RC. Optimal primer selection for clonality assessment by polymerase chain reaction analysis: I. Low grade B-cell lymphoproliferative disorders of nonfollicular center cell type. *Hum Pathol* 1994; 25: 1269–75.
4. Segal GH, Jorgensen T, Scott M, Braylan RC. Optimal primer selection for clonality assessment by polymerase chain reaction analysis: II. Follicular lymphomas. *Hum Pathol* 1994; 25: 1276–82.
5. Lombardo JF, Hwang TS, Maiese RL, Millson A, Segal GH. Optimal primer selection or clonality assessment by polymerase chain reaction analysis. III. Intermediate and high-grade B-cell neoplasms. *Hum Pathol* 1996; 27: 373–80.
6. Derksen PW, Langerak AW, Kerkhof E, et al. Comparison of different polymerase chain reaction-based approaches for clonality assessment of immunoglobulin heavy-chain gene rearrangements in B-cell neoplasia. *Mod Pathol* 1999; 12: 794–805.
7. Thériault C, Galoin S, Valmary S, et al. PCR analysis of immunoglobulin heavy chain (IgH) and TcR- $\gamma$ chain gene rearrangements in the diagnosis of lymphoproliferative disorders: results of a study of 525 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 1269–79.
8. Bagg A, Braziel RM, Arber DA, Bijwaard KE, Chu AY. Immunoglobulin heavy chain gene analysis in lymphomas: a multi-center study demonstrating the heterogeneity of performance of polymerase chain reaction assays. *J Mol Diagn* 2002; 4: 81–9.

9. van Dongen JJ, Langerak AW, Bruggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003; 17: 2257–317.
10. McCarthy KP, Sloane JP, Kabarowski JH, Matutes E, Wiedemann LM. A simplified method of detection of clonal rearrangements of the T-cell receptor- $\gamma$  chain gene. *Diagn Mol Pathol* 1992; 1: 173–9.
11. Griesser H. Gene rearrangements and chromosomal translocations in T cell lymphoma — diagnostic applications and their limits. *Virchows Arch* 1995; 426: 323–38.
12. Lorenzen J, Jux G, Zhao-Hohn M, Klockner A, Fischer R, Hansmann ML. Detection of T-cell clonality in paraffin-embedded tissues. *Diagn Mol Pathol* 1994; 3: 93–9.
13. Greiner TC, Raffeld M, Lutz C, Dick F, Jaffe ES. Analysis of T cell receptor- $\gamma$  gene rearrangements by denaturing gradient gel electrophoresis of GC-clamped polymerase chain reaction products. Correlation with tumor-specific sequences. *Am J Pathol* 1995; 146: 46–55.
14. Födinger M, Winkler K, Mannhalter C, Chott A. Combined polymerase chain reaction approach for clonality detection in lymphoid neoplasms. *Diagn Mol Pathol* 1999; 8: 80–91.
15. Sprouse JT, Werling R, Hanke D, et al. T-cell clonality determination using polymerase chain reaction (PCR) amplification of the T-cell receptor gamma-chain gene and capillary electrophoresis of fluorescently labeled PCR products. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 838–50.
16. Luo V, Lessin SR, Wilson RB, et al. Detection of clonal T-cell receptor  $\gamma$  gene rearrangements using fluorescent-based PCR and automated high-resolution capillary electrophoresis. *Mol Diagn* 2001; 6: 169–79.
17. Cairns SM, Taylor JM, Gould PR, Spagnolo DV. Comparative evaluation of PCR-based methods for the assessment of T cell clonality in the diagnosis of T cell lymphoma. *Pathology* 2002; 34: 320–5.
18. Greiner TC, Rubocki RJ. Effectiveness of capillary electrophoresis using fluorescent-labeled primers in detecting T-cell receptor  $\gamma$  gene rearrangements. *J Mol Diagn* 2002; 4: 137–43.
19. Lukowsky A. Clonality analysis by T-cell receptor  $\gamma$  PCR and high-resolution electrophoresis in the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Methods Mol Biol* 2003; 218:303–20.
20. Arber DA, Brazier RM, Bagg A, Bijwaard KE. Evaluation of T cell receptor testing in lymphoid neoplasms: results of a multicenter study of 29 extracted DNA and paraffinembedded samples. *J Mol Diagn* 2001; 3: 133–40.
21. Krafft AE, Taubenberger JK, Sheng ZM, et al. Enhanced sensitivity with a novel TCR $\gamma$  PCR assay for clonality studies in 569 formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) cases. *Mol Diagn* 1999; 4: 119–33.
22. Dippel E, Assaf C, Hummel M, et al. Clonal T-cell receptor  $\gamma$ -chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in advanced cutaneous T-cell lymphoma: a critical evaluation. *J Pathol* 1999; 188: 146–54.
23. Assaf C, Hummel M, Dippel E, et al. High detection rate of T-cell receptor beta chain rearrangements in T-cell lymphoproliferations by family specific polymerase chain reaction in combination with the GeneScan technique and DNA sequencing. *Blood* 2000; 96: 640–6.
24. Bagg A. Commentary: minimal residual disease: how low do we go? *Mol Diagn* 2001; 6: 155–60.
25. van der Velden VHJ, Hochhaus A, Cazzaniga G, Szczepanski T, Gabert J, van Dongen JJ. Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. *Leukemia* 2003; 17: 1013–34.
26. Pongers-Willems MJ, Seriu T, Stolz F, et al. Primers and protocols for standardized detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using immunoglobulin and T cell

receptor gene rearrangements and TAL1 deletions as PCR targets: report of the BIOMED-1 CONCERTED ACTION: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13: 110–8.

27. van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13: 1901–28.

28. Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using ‘real-time’ quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) — a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003; 17: 2474–86.

29. Gabert J, Beillard E, van der Velden VHJ, et al. Standardization and quality control of ‘realtime’ quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia — a Europe against cancer program. *Leukemia* 2003; 17: 2318–57.

30. Szczepanski T, Flohr T, van der Velden VH, Bartram CR, van Dongen JJ. Molecular monitoring of residual disease using antigen receptor genes in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15: 37–57.

31. Lossos IS, Czerwinski DK, Wechser MA, Levy R. Optimization of quantitative real-time RTPCR parameters for the study of lymphoid malignancies. *Leukemia* 2003; 17: 789–95.

32. Horsman DE, Gascoyne RD, Coupland RW, Coldman AJ, Adomat SA. Comparison of cytogenetic analysis, southern analysis, and polymerase chain reaction for the detection of t(14;18) in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 472–8.

33. Medeiros LJ, Carr J. Overview of the role of molecular methods in the diagnosis of malignant lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1189–207.

34. Estalilla OC, Medeiros LJ, Manning JT, Jr., Luthra R. 5’→3’ exonuclease-based real-time PCR assays for detecting the t(14;18)(q32;21): a survey of 162 malignant lymphomas and reactive specimens. *Mod Pathol* 2000; 13: 661–6.

35. Vaandrager JW, Schuurin E, Raap T, Philippo K, Kleiverda K, Kluin P. Interphase FISH detection of BCL2 rearrangement in follicular lymphoma using breakpoint-flanking probes. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27: 85–94.

36. Frater JL, Tsiftsakakis EK, Hsi ED, Pettay J, Tubbs RR. Use of novel t(11;14) and t(14;18) dual-fusion fluorescence in situ hybridization probes in the differential diagnosis of lymphomas of small lymphocytes. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10: 214–22.

37. Haralambieva E, Kleiverda K, Mason DY, Schuurin E, Kluin PM. Detection of three common translocation breakpoints in non-Hodgkin’s lymphomas by fluorescence in situ hybridization on routine paraffin-embedded tissue sections. *J Pathol* 2002; 198: 163–70.

38. Hsi ED, Tubbs RR, Lovell MA, Brazier RM, Gulley ML. Detection of bcl-2/J(H) translocation by polymerase chain reaction: a summary of the experience of the Molecular Oncology Survey of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 902–8.

39. Vega F, Medeiros LJ. Chromosomal translocations involved in non-Hodgkin lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1148–60.

40. Summers KE, Goff LK, Wilson AG, Gupta RK, Lister TA, Fitzgibbon J. Frequency of the Bcl-2/IgH rearrangement in normal individuals: implications for the monitoring of disease in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 420–4.

41. Johnson PW, Swinbank K, MacLennan S, et al. Variability of polymerase chain reaction detection of the bcl-2-IgH translocation in an international multicentre study. *Ann Oncol* 1999; 10: 1349–54.

42. Athanasiou E, Kotoula V, Hytioglou P, Kouidou S, Kaloutsis V, Papadimitriou CS. In situ hybridization and reverse transcription-polymerase chain reaction for cyclin D1 mRNA in the diagnosis of mantle cell lymphoma in paraffin-embedded tissues. *Mod Pathol* 2001; 14: 62–71.
43. de Boer CJ, Vaandrager JW, van Krieken JH, Holmes Z, Kluin PM, Schuurin E. Visualization of mono-allelic chromosomal aberrations 3' and 5' of the cyclin D1 gene in mantle cell lymphoma using DNA fiber fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1997; 15: 1599–603.
44. Li JY, Gaillard F, Moreau A, et al. Detection of translocation t(11;14)(q13;q32) in mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* 1999; 154: 1449–52.
45. Belaud-Rotureau MA, Parrens M, Dubus P, Garroste JC, de Mascarel A, Merlio JP. A comparative analysis of FISH, RT-PCR, PCR, and immunohistochemistry for the diagnosis of mantle cell lymphomas. *Mod Pathol* 2002; 15: 517–25.
46. Kodet R, Mrhalova M, Krskova L, et al. Mantle cell lymphoma: improved diagnostics using a combined approach of immunohistochemistry and identification of t(11;14)(q13;q32) by polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. *Virchows Arch* 2003; 442: 538–47.
47. Swerdlow SH, Yang WI, Zukerberg LR, Harris NL, Arnold A, Williams ME. Expression of cyclin D1 protein in centrocytic/mantle cell lymphomas with and without rearrangement of the BCL1/cyclin D1 gene. *Hum Pathol* 1995; 26: 999–1004.
48. Korin HW, Schwartz MR, Chirala M, Younes M. Optimized cyclin D1 immunoperoxidase staining in mantle cell lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8: 57–60.
49. Miranda RN, Briggs RC, Kinney MC, Veno PA, Hammer RD, Cousar JB. Immunohistochemical detection of cyclin D1 using optimized conditions is highly specific for mantle cell lymphoma and hairy cell leukemia. *Mod Pathol* 2000; 13: 1308–14.
50. Pulford K, Lamant L, Morris SW, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997; 89: 1394–404.
51. Falini B. Anaplastic large cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. *Br J Haematol* 2001; 114: 741–60.
52. Cataldo KA, Jalal SM, Law ME, et al. Detection of t(2;5) in anaplastic large cell lymphoma: comparison of immunohistochemical studies, FISH, and RT-PCR in paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1386–92.
53. Arber DA. Molecular diagnostic approach to non-Hodgkin's lymphoma. *J Mol Diagn* 2000; 2: 178–90.
54. Ambinder RF, Mann RB. Epstein-Barr-encoded RNA in situ hybridization: diagnostic applications. *Hum Pathol* 1994; 25: 602–5.
55. Gaal K, Sun NC, Hernandez AM, Arber DA. Sinonasal NK/T-cell lymphomas in the United States. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1511–7.
56. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001; 3: 1–10.
57. Gulley ML, Glaser SL, Craig FE, et al. Guidelines for interpreting EBER in situ hybridization and LMP1 immunohistochemical tests for detecting Epstein-Barr virus in Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 259–67.
58. Bagg A, Kallakury BV. Molecular pathology of leukemia and lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: S76–S92.
59. Sandberg Y, Heule F, Lam K, et al. Molecular immunoglobulin/T-cell receptor clonality analysis in cutaneous lymphoproliferations. Experience with the BIOMED-2 standardized polymerase chain reaction protocol. *Haematologica* 2003; 88: 659–70.



## РОЗДІЛ 8 ДІАГНОСТИКА ТА ЗВІТ ПРО ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

### 8.1 Вступ

Згідно класифікації ВООЗ, яка базується на клініко-патологічних аспектах, діагностика лімфопроліферативних захворювань вимагає кореляції різних типів інформації (даних клінічного обстеження, морфологічного дослідження, імунофенотипування, генотипування)<sup>1</sup>. Ця інформація різного рівня складності, часто збираються з різних лабораторій, і часто містить елементи різного рівня діагностичної довіри. Клінічна інформація є передумовою для діагностики певних категорій ВООЗ, особливо це стосується шкірних, екстранодальних лімфом в цілому, а також різних форм НК-клітинних і Т-клітинних неоплазій.

При діагностиці завданням є зважування відносної важливості кожного шматочка діагностичної інформації проти можливого диференційного діагнозу.

Завдання при звітності про лімфопроліферативне захворювання полягає в короткому записі діагностичних даних таким чином, щоб чітко простежувався процес прийняття рішення у встановленні діагнозу згідно класифікації ВООЗ і зони невизначеності (якщо вони є) чітко задокументовані.

### 8.2 Діагностичні труднощі

2 основні фактори, які впливають на *діагностичну достовірність*:

- Неякісне виконання біопсії чи інших діагностичних тестів
- Захворювання, які важко класифікувати не дивлячись на якісне виконання біопсії та інших допоміжних діагностичних методів

#### 8.2.1 Неякісне виконання біопсії чи інших діагностичних тестів

Морфологічне дослідження є основним моментом в діагностиці лімфом<sup>2-4</sup>.

#### *Що таке неадекватна біопсія?*

Про адекватну біопсію йде мова у випадку отримання достатнього матеріалу, (в кількісному і якісному розумінні); і всі додаткові дослідження були виконані для встановлення діагнозу згідно класифікації ВООЗ.

*Фактори, які знижують достовірність даних результатів обстеження*

#### i. До біопсії

- a неповна чи незрозуміла (сумнівна) клінічна інформація
- b неправильно обраний метод дослідження

#### ii. Біопсія

- a неправильний вибір місця біопсії
- b помилкові зразки тканини
  - i. реактивна тканина суміжна з пухлиною<sup>5-6</sup>
  - ii. частково залучений в процес лімфовузол
  - iii. поєднання патологічних процесів<sup>5</sup>
  - iv. некроз<sup>7,8</sup>

#### c недостатній зразок<sup>5</sup>

- i. для морфологічної оцінки
  - ii. для додаткових досліджень
- d пошкодження внаслідок неправильної обробки

- i здавлення
- ii пересушення на повітрі
- iii діатермія
- iii Після взяття біопсії
  - i неправильна фіксація
  - ii неправильна лабораторна обробка препаратів або фарбування<sup>2,5,6</sup>
  - iii втрата антигенності
  - iv втрата ДНК
- b Незадовільне імуногістохімічне дослідження
- c Незадовільна молекулярна діагностика

### **8.2.2 Захворювання, які важко класифікувати не дивлячись на якісне виконання біопсії та ін. допоміжних діагностичних методів**

Існує 3 категорії таких захворювань:

- i Атипова лімфоїдна гіперплазія
- ii Лімфоми «сірої зони» або некласифіковані
- iii Непідготовленість спеціаліста

#### ***Атипова гіперплазія лімфоїдної тканини***

Про «атипову лімфоїдну гіперплазію» йде мова у випадку, коли неможливо провести диференційну діагностику між доброякісною та злоякісною гіперплазією лімфоїдної тканини (Див Рис 8.1)<sup>9</sup>. Цей термін не є справжньою клініко-патологічною назвою і використовується як тимчасовий, поки проводяться подальші дослідження або під час клінічної маніфестації захворювання<sup>10</sup>.

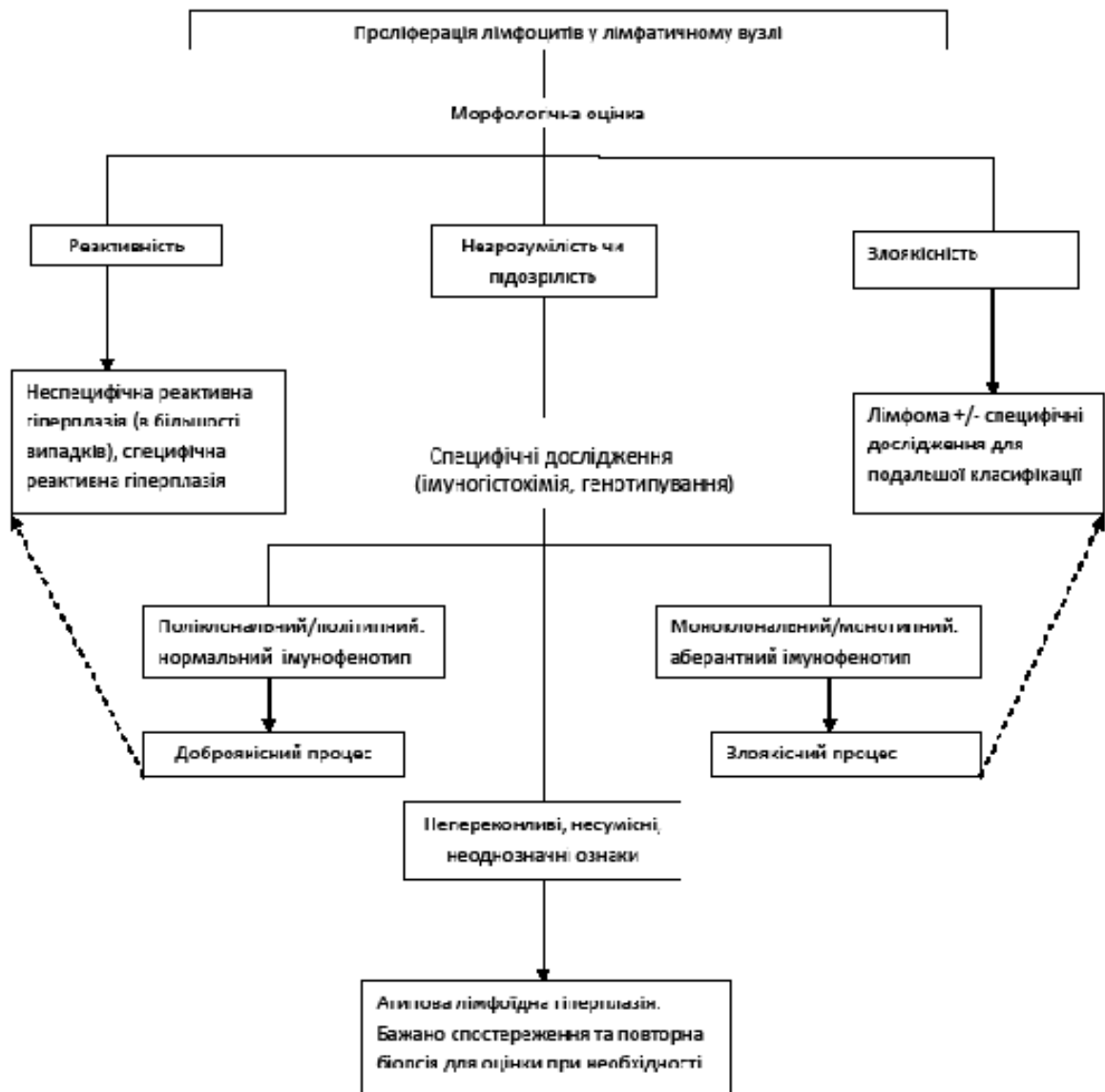
Більшість досліджень показали значний ризик встановлення діагнозу лімфоми в цій групі.<sup>10-12</sup> Вказаний термін складає від 3% до 40% всіх лімфоїдних діагнозів<sup>9</sup>, термін «атипова лімфоїдна гіперплазія» застосовується все рідше завдяки використанню допоміжних методів діагностики.<sup>12</sup>

#### ***Некласифіковані лімфоми та лімфоми «сірої зони»***

Цей термін стосується випадків, коли діагноз лімфоми є очевидним, але визначення підтипу утруднене через конфліктуючі або суперечливі клінічні, морфологічні, імунофенотипічні, молекулярні чи генетичні дані.<sup>13,14</sup> Деякі з них можуть бути варіантами нових захворювань, що не затверджені ще в рамках класифікації ВООЗ. Однак визнано, що може бути значне перекриття морфологічних і імунофенотипічних ознак з деякими нозологічними одиницями класифікації ВООЗ.

Загалом, термін «лімфоми сірої зони» застосовується, коли постає питання диференційної діагностики між Лімфомою Ходжкіна (часто синциціальною), анапластичною великоклітинною лімфомою, В-клітинною лімфомою багатою Т-лімфоцитами, медіастінальною великоклітинною В-клітинною лімфомою.<sup>15</sup>

Малюнок 8.1 Атипова лімфоїдна гіперплазія



### 8.3 Дії у випадках, важких для діагностики

#### 8.3.1 Технічні причини

У випадках, коли встановлення діагнозу ускладнюється помилками при біопсії (неякісний матеріал або недотримання техніки біопсії) це чітко зазначається у звіті. Іноді виникає потреба в повторній біопсії, бажано проведення ексцизійної біопсії.

Якщо є технічні проблеми з іммунофенотипуванням (визначених з використанням відповідних позитивних і негативних контрольних секцій), корекція може бути виконана в межах лабораторії, або матеріали можуть бути направлені в референс-лабораторію для фарбування.

#### 8.3.2 Атипова гіперплазія лімфоїдної тканини та некласифіковані лімфоми

Якщо в ході діагностичних маніпуляцій отримано якісний матеріал, що піддається всьому спектру допоміжних методів діагностики, а специфічний діагноз лімфоми досі не встановлено, то доцільно виконати наступне:

- i Направити пацієнта у спеціалізоване відділення онкогематології
- ii Направити досліджуваний матеріал до досвідченого патолога, що спеціалізується на онкогематології

- iii Повторна біопсія
- iv тадіювання
- v Пильне клінічне спостереження

#### **Ключове положення**

Щоб звести до мінімуму затримку в діагностиці та недоліки зразків тканин в діагностично важких випадках доцільно направляти матеріал до патолога, який є членом багатопрофільної команди в клініці, де пацієнт буде проходити лікування.

### **8.4 Звіт**

#### **8.4.1 Типова описова (звітна) інформація включає:**

1. Інформація про хворого
2. Анатомічне місце біопсії органу
3. Тип зразка
4. Гістологічний діагноз (рекомендовано використовувати класифікацію ВООЗ)
5. Супутні захворювання (при необхідності)
6. Прогресія/трансформація пухлини (при необхідності)
7. Діагностична достовірність
8. Причини недостовірності
9. Ступінь злоякісності
10. Вогнищеве чи дифузне ураження тканини
11. Клінічні особливості
12. Дані мікроскопії
13. Дані імунофенотипічного дослідження
14. Дані генетичного дослідження
15. Рекомендації щодо подальших дій та обстежень

#### **8.4.2 Опис додаткових досліджень**

##### Імунофенотипування

- Проточна цитометрія чи гістохімія
- Усі специфічні маркери (позитивні та негативні)
- Уникайте використання терміну «Т-клітинний маркер»
- Процент та тип зафарбовування
- Діагностична інтерпретація та значення
- Якщо використовувалась Референс-лабораторія – додається висновок

##### Молекулярне і цитогенетичне дослідження

- Тип зразка, що використовувався
- Метод (звичайна цитогенетика, FISH і т. д.)
- Умови дослідження
- Діагностична інтерпретація та значення
- Якщо використовувалась Референс-лабораторія – додається висновок.

#### **8.4.3 Діагностична достовірність**

Документ, який складається з вищевказаних пунктів повинен містити інформацію про діагностичну достовірність вказаних даних. У випадку примітки про «попередній» діагноз повинні вказуватись причини невпевненості, а також обґрунтовані рекомендації щодо подальших дій для встановлення остаточного діагнозу.

#### **8.4.4 Рекомендації щодо подальшого дослідження, що зазначаються у звіті:**

- повторна біопсія
- специфічні дослідження
- передача матеріалу іншим фахівцям з метою отримання ін. думки

#### **8.4.5 Конспективний звіт про лімфому**

##### **Ключове положення**

Конспективний підхід до звітності рекомендується в міру можливості.

##### **Коментар робочої групи:**

*Робоча група вважає недоцільним переклад даного фрагменту та таблиці 8.1. Конспективний звіт про лімфопроліферативне захворювання оскільки в Україні затверджені відповідні уніфіковані форми звітності.*

#### **8.5 Список літератури**

1. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
2. Beard C, Nabors, Bowling MC, et al. Achieving technical excellence in lymph node specimens: an update. Lab Med 1985; 468–75.
3. Banks PM, Long JC, Howard CA. Preparations of lymph node biopsy specimens. Hum Pathol 1979; 10: 617–21.
4. Crowley KS. Lymph node biopsy. Pathology 1983; 15: 137–8.
5. Gascoyne RD. Establishing the diagnosis of lymphoma: from initial biopsy to clinical staging. Oncology (Huntingt) 1998; 12: 11–6.
6. Burke JS. Histologic criteria for distinguishing between benign and malignant extranodal lymphoid infiltrates. Semin Diagn Pathol 1985; 2: 152–62.
7. Norton AJ, Ramsay AD, Isaacson PG. Antigen preservation in infarcted lymphoid tissue. A novel approach to the infarcted lymph node using monoclonal antibodies effective in routinely processed tissues. Am J Surg Pathol 1988; 12: 759–67.
8. Tsang WY, Chan JK. Spectrum of morphologic changes in lymph nodes attributable to fine needle aspiration. Hum Pathol 1992; 23: 562–5.
9. Chan JKC. Reactive lymphadenopathies. In: Weiss LM (ed.) Pathology of lymph nodes. New York: Churchill Livingstone, 1996.
10. Schroer KR, Franssila KO. Atypical hyperplasia of lymph nodes: a follow-up study. Cancer 1979; 44: 1155–63.
11. Williams ME, Lee JT, Innes DJ, et al. Immunoglobulin gene rearrangement in abnormal lymph node hyperplasia. Am J Clin Pathol 1991; 96: 746–54.
12. Sadek I, Greer W, Foyle A. Diagnosis of lymphoproliferative disorders: experience of a single institution in the long-term follow-up of discordant cases. Clin Invest Med 2000; 23: 366–75.
13. Elgin J, Phillips JG, Reddy VV, Gibbs PO, Listinsky CM. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma: spectrum of morphologic and immunophenotypic overlap. Ann Diagn Pathol 1999; 3: 263–75.

14. Jaffe ES, Muller-Hermelink HK. Relationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. In: Mauch P, Armitage J, Diehl V (eds.) Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Raven, 1999.
15. Rudiger T, Jaffe ES, Delsol G, et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma). *Ann Oncol* 1998; 9 Suppl 5:S31-8.
16. Jaffe ES, Banks PM, Nathwani B, Said J, Swerdlow SH. Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms: a report from the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Mod Pathol* 2004; 17: 131-5.

## РОЗДІЛ 9 ПІДХІД ДО ПАЦІЄНТА

### 9.1 Вступ

У пацієнтів, які мають мінливу клінічну картину захворювання, встановлення діагнозу лімфоми часто потребує деяких зусиль. У пацієнтів може бути лімфаденопатія з або без спленомегалії, або конституційні захворювання, що характеризуються втратою ваги і лихоманкою. Рідше екстранодальні лімфоми можуть бути пов'язані з певним органом чи органами. Підхід до діагностики, безсумнівно, різний і залежить від факторів описаних вище. Однак, як тільки остаточного гістологічного діагнозу буде досягнуто, ведення хворого здійснюється за типовим загальним шляхом ведення усіх хворих зі злоякісними новоутвореннями. Це включає стадіювання, прогностичну оцінку і план лікування, який відображає радикальний чи паліативний підхід. Це вимагало розмежування лікувальної тактики, яка може здійснюватись шляхом хірургічного втручання, променевої терапії, хіміотерапії, біологічної або підтримуючої терапії. Часто комбінація методів лікування застосовується при мультидисциплінарному підході ведення хворих.

Розробка відповідних настанов для лімфом ускладнюється варіабельністю клінічної картини. Пацієнти можуть бути направлені практично до будь-якого медичного спеціаліста. Таким чином, настанови повинні бути загальноприйнятими для усіх спеціальностей як чітке і єдине керівництво. Необхідним є поєднання серій різних досліджень.

В даному розділі обговорюються наступні питання:

- Периферична лімфаденопатія
- Внутрішньогрудні та інтраабдомінальні ураження
- Спленомегалія
- Втрата ваги
- Гарячка
- Біопсія
- Стадіювання
- Комплексне лікування
- Спостереження

### 9.2 Периферична лімфаденопатія

Крім злоякісних новоутворень, при яких в патологічний процес втягуються лімфатичні вузли (наприклад лімфоми, метастатичні ураження) причинами лімфаденопатії можуть бути інфекційні та імунологічні захворювання. У загальній практиці, менше 1% пацієнтів з периферичною лімфаденопатією мають злоякісні новоутворення. Доброякісна лімфаденопатія в більшості випадків має неспецифічну або реактивну етіологію.

Збільшення внутрішньочеревних та ретроперитонеальних лімфовузлів, як правило, вказує на злоякісний процес. На відміну від збільшення внутрішньо грудних лімфатичних вузлів, що часто пов'язане з інфекційним мононуклеозом та саркоїдозом. Причиною збільшення лімфовузлів в будь-якому місці може бути туберкульозне ураження.

Оцінка пацієнтів потребує, зазвичай, збору повного медичного анамнезу, об'єктивного огляду та, в деяких випадках, відповідних лабораторних тестів. Лише невелика частина буде потребувати проведення біопсії лімфатичного вузла.

У віці старше 50 років ймовірність злоякісного захворювання як причини лімфаденопатії збільшується. Лімфовузли менше 1 см в діаметрі характерні для доброякісних захворювань, в той час як діаметр лімфатичного вузла більше 2 см може свідчити про злоякісний процес.

Ретроспективний аналіз різних груп хворих став основою для розробки алгоритмів для виявлення хворих з периферичною лімфаденопатією, яким потрібна біопсія. Для розробки моделі диференційної діагностики пацієнтів, у яких результати біопсії не призводять до лікування (норма, гіперплазія або доброякісні запальні зміни лімфатичних вузлів) і тих, чий

результати біопсії вимагають проведення лікування (злякисні або гранулематозні зміни вузлів), було вивчено матеріали та патогістологічні заключення 123 пацієнтів у віці 9-25 років, яким було проведено біопсію збільшених периферичних лімфатичних вузлів. 58% пацієнтів, яким було проведено біопсію не потребували лікування і 42% - потребували. Було розроблено прогностичну модель, визначено що 95% випадків склало відповідну групу біопсії, що базувалася на розмірі лімфатичних вузлів, ЛОР-анамнезі і рентген-дослідженні грудної клітки. При перспективному випробуванні на нових пацієнтах, модель систематизувала 97% із 33 пацієнтів правильно. Був зроблений висновок, що ця проста модель могла б допомогти вибрати підлітків і молодих людей з периферичною лімфаденопатією для біопсії.

Було зроблено висновок, згідно якого біопсію проводити слід було у випадку збільшення лімфатичних вузлів більше 2 см в діаметрі та патологічної рентген-картини, в той час як симптоми з боку ЛОР-органів не мали прогностичної цінності.<sup>1</sup>

Подібно до попереднього, в іншому дослідженні діаграми 249 пацієнтів зі збільшеними лімфатичними вузлами було перевірено базу даних для освітлення рекомендацій по оцінці лімфаденопатії. Достовірний діагноз було встановлено лише 36 пацієнтам, незважаючи на в середньому 1,7 візити та два лабораторних тести на одного досліджуваного пацієнта. Серйозні та потребуючі лікування причини лімфаденопатії були рідкими та передбачували подальші дослідження. У 3% випадків було проведено біопсію. В жодного пацієнта не було тривалого періоду непрацездатності. Таким чином, у пацієнтів без асоційованих ознак або симптомів, період спостереження є безпечним і може зберегти непотрібні витрати на біопсію.<sup>2</sup>

З допомогою наступного дослідження було оцінено 220 пацієнтів з лімфаденопатією. Це визначило 5 характеристик: розмір лімфовузла, локалізація (надключичні чи ненадключичні), вік (старше чи молодше 40 років), щільність (щільний чи м'який), болочість. Показаннями до біопсії були: вік старше 40 років, надключична локалізація, розмір лімфовузла більше 2,25 см, щільність, безболісність.<sup>3</sup>

Дослідження може слідувати алгоритму, що базується на даних анамнезу, віку пацієнта, даних огляду, описаних вище. Достатню діагностичну інформацію може надати загальний аналіз крові, звичайні серологічні тести (цитомегаловірусна інфекція, вірус Епштейн – Барра, ВІЛ та ін.) Очевидною є необхідність біопсії у випадках, коли є збільшення лімфатичних вузлів до 2 і більше см в діаметрі, особливо у пацієнтів похилого віку, збільшення шийних лімфовузлів, а також надключична локалізація (щільні, безболісні лімфатичні вузли).<sup>4</sup>

Настанова-Індикатор-результат біопсії периферичних лімфатичних вузлів	Рівень доказовості	Посилання
Показання до біопсії лімфатичних вузлів: вік старше 40 років, надключична локалізація, діаметр лімфовузлів більше 2,25 см, щільність, безболісність.	III	1-4

Настанова-тонкоголова аспіраційна біопсія	Рівень доказовості	Посилання
Тонкоголова біопсія - як правило метод вибору при первинному сортуванні периферичної лімфаденопатії. Даний метод повинен супроводжуватись проточною цитометрією.	IV	5-13

У пацієнтів з підозрою на первинний рак голови і шиї ЛОР-обстеження є виправданим і будь-які пошкодження слизової оболонки підлягають біопсії. FNA представляє діагностичну цінність як метод диференційної діагностики карциноми і лімфоми. В окремих випадках наступним етапом є ексцизійна біопсія.<sup>14</sup> Якщо методом тонкоголкової біопсії встановлено діагноз лімфома, ексцизійна біопсія необхідна для встановлення остаточного діагнозу та підтипу



лімфоми. В деяких випадках лікарі відчувають необхідність проведення негайної ексцизійної біопсії як початкової біопсії, щоб прискорити процес діагностики.

Настанова - остаточна біопсія	Рівень доказовості	Посилання
Ексцизійна біопсія лімфатичних вузлів має велике значення для первинної діагностики, виділенні підтипів та виборі тактики при лімфомах, що клінічно проявляються периферичною лімфаденопатією	IV	6,9,11,15-18

В деяких центрах тонкоголкова біопсія використовується для діагностики лімфаденопатії, але взагалі це не рекомендується, за винятком рецидиву та стадіювання.

При підозрі на лімфому більш виправданим є направлення хворого в спеціалізовану клініку, а не до загального хірурга для біопсії. Загальний аналіз крові може виключити пацієнтів зі списку кандидатів на біопсію, наприклад при В-кл ХЛЛ та ін. гематологічних захворюваннях. Якщо є значний лімфоцитоз дослідження клітинних маркерів повинні проводитись до біопсії. Жінки зі збільшенням аксиларних лімфовузлів повинні бути ретельно обстежені мамологом. Рентген ОГК повинен передувати біопсії.

У деяких центрах використовується УЗД як допоміжний метод диференційної діагностики доброякісної і злоякісної лімфаденопатії, проте цей підхід досі досліджується.<sup>19</sup> Деякі хірурги використовують УЗД інтраопераційно для вибору потрібних лімфовузлів при ексцизійній біопсії.

Настанова – індикатор - мінімум досліджень до біопсії	Рівень доказовості	Посилання
Загальний аналіз крові та рентген ОГК повинні виконуватись до біопсії	IV	24

### 9.3. Внутрішньогрудні та внутрішньочеревні локалізації

#### 9.3.1 Медіастінальні ураження (пухлинні маси)

Необхідно проводити диференційну діагностику з саркоїдозом, туберкульозом, метастатичним процесом, тимомою. Діагностичні маніпуляції: медіастіноскопія з біопсією, біопсія кісткового мозку, в рідкісних випадках, при ураженні легень (ізолюваному) методом вибору є відкрита торакотомія і біопсія.

#### 9.3.2 Абдомінальна та ретроперитонеальна лімфаденопатія

Альтернативою відкритій біопсії є біопсія під контролем КТ або лапароскопічна біопсія, залежно від локалізації ураження, яке підлягає біопсії. Ці питання розглядаються в Розділі 4.

### 9.4 Спленомегалія

Наявність спленомегалії легко визначається за допомогою УЗД і є менш коштовним методом діагностики порівняно з КТ. Але КТ має свої переваги, особливо при необхідності візуалізації інтраабдомінальних лімфатичних вузлів, що важливо при підозрі на лімфому. При проведенні диференційної діагностики у пацієнтів, що мають асоційовану лімфаденопатію.

Причини спленомегалії:

- Ретикуло-ендотеліальна гіпоплазія
- Імунна гіперплазія
- Портальна гіпертензія

- Інфільтративні процеси в селезінці
- Екстрамедулярний гемопоєз

Збільшення селезінки більше 8 см нижче лівої реберної дуги, зазвичай вказує на наявність злоякісного гематологічного захворювання (за виключенням малярії в тропічних регіонах).

Дослідження може мати більшу інформативність, якщо йому передуватиме загальний аналіз крові. Проведення біопсії кісткового мозку чи/або біопсії збільшеного лімфатичного вузла може бути показано. В рідкісних випадках, коли немає жодної іншої ділянки не уражена, можливе проведення іншої локалізації.

В рідкісних випадках, коли інших не виявлено ураження іншої локалізації, може виконуватись спленектомія з діагностичною метою.

### 9.5 Зниження ваги

В похилому віці найчастішими причинами втрати ваги можуть бути депресивні стани, доброякісні та злоякісні захворювання ШКТ. В молодому віці зниження ваги спостерігається переважно при цукровому діабеті, гіпотиреозі, психічних розладах, інфекціях та/чи лімфомах. Пацієнти з гіпертермією та нічними потами можуть мати злоякісні новоутворення або хронічні інфекції. Потрібно враховувати факт поєднання втрати ваги з іншими симптомами та ознаками, характерними для системного захворювання.

Окрім звичайного фізикального обстеження необхідно зробити акцент на виявлення лімфаденопатії та спленомегалії. Ключові лабораторних дослідження: загальний аналіз крові, ЛДГ, ШОЕ, рентген ОГК, при необхідності КТ черевної порожнини і біопсія кісткового мозку.

### 9.6 Лихоманка

Ретельний збір анамнезу має велике значення в диференційній діагностиці гіпертермії. Огляд хворого повинен доповнювати дані анамнезу, як зазначено в пункті 9.5.

Обстеження хворого залежить від клінічних проявів, але обов'язковим є загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, посів. Характер протікання даного симптому має велике значення. Хворі з тривалою лихоманкою невідомого походження вимагають більш детального дослідження. А саме - КТ черевної порожнини і грудної клітки, біопсії кісткового мозку. Роль ПЕТ досліджується.

Діагноз лімфоми залежить від якості виконання біопсії. Методом вибору може бути ексцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів, а при ураженні інтраабдомінальних і інтраабдомінальних структур чи солідних органів біопсію проводять під контролем методів променевої діагностики. Діагноз залежить від отримання повноцінного зразка тканини, що необхідно для оцінки гістологічної структури пухлини і підтипу, а також імуногістохімічного та молекулярного дослідження.

### 9.7 Біопсія

Біопсія повинна виконуватись досвідченим спеціалістом. Вибір методу біопсії (ексцизійна чи тонкоіголова) обговорювався в Розділі 8. Дуже важливо, щоб результати біопсії були інтерпретовані або переглянуті патологоанатомом, який є визнаним експертом в гематології. Ці питання обговорюються в інших настановах.<sup>21-23</sup>

Настанова - експерт гематопатолог для оптимальної діагностики	Рівень доказовості	Посилання
Зразки біопсійного матеріалу повинні бути розглянуті патологом, який є визнаним експертом в області онкогематології	III	14,20,21

### 9.8 Встановлення стадії

Синтез інформації, розроблений згідно мультидисциплінарного підходу, що описано вище дозволяє ідентифікувати локалізацію ураження захворювання, і відповідно визначити прогноз та тактику лікування. Стадіювання як при Лімфомі Ходжкіна так і при інших лімфомах здійснюється відповідно до класифікації Анн Арбор (див розділ 11.7).

### 9.9 Мультидисциплінарне ведення

Дуже важливо, що центри розвивають мультидисциплінарну команду, зокрема для співставлення даних різних методів дослідження, в тому числі гістологічного, молекулярного, візуальної інформації з клінічними даними. Лікарі різних спеціальностей, особливо медичні онкологи/гематологи сумісно з променевими терапевтами та хірургами, повинні бути знайомі з протоколами ведення та настановами. Як вимагається, одразу після встановлення діагнозу лімфома, подальше ведення пацієнта повинно здійснюватись в умовах співпраці гематологів-онкологів, рентгенологів, і іншими членами команди. Наступний крок після встановлення діагнозу – визначення поширеності процесу згідно відповідного студіювання.

Це дозволить визначити прогноз відповідно до встановленого підтипу лімфоми, клінічної стадії, рівня ЛДГ сироватки крові, наявності або відсутності конституційних особливостей і т.д. На даному етапі можна визначити план терапії враховуючи думку пацієнта, цілі лікування, що визначаються з точки зору потенційно радикального чи паліативного плану лікування. Крім засвоєння відповідних протоколів ведення окремих підтипів та стадій лімфом, гематолог-онколог повинен бути готовий до корекції ускладнень як захворювання так і лікування, а також різних психологічних проблем, які можуть бути пов'язані з таким важким захворюванням. З пацієнтом необхідно обговорювати можливість виникнення пізніх ускладнень лікування. Відповідне підтримуюче і паліативне лікування повинно організовуватись для пацієнтів з поширеними стадіями захворювання.

Настанова - Найкраща тактика - мультидисциплінарне ведення	Рівень доказовості	Посилання
Ведення пацієнта повинно здійснюватись в мультидисциплінарній клініці	IV	24,25

### 9.10 Спостереження

Необхідність довгострокового спостереження повинна бути визнана, особливо для пацієнтів з потенційно «виліковним» захворюванням. Програма спостереження повинна охоплювати виявлення рецидиву захворювання, моніторингу побічних ефектів терапії.

Такі хворі повинні мати доступ до допомоги не лише сімейного лікаря, але й інших спеціалістів. Що пов'язано зі зростанням ризику розвитку інших проблем зі здоров'ям. Наприклад рак молочної залози, ШКТ, цукровий діабет. Такі хворі зазвичай концентруються на своїй основній проблемі, не помічаючи, що проходять роки, вони все більш вразливі до інших медичних проблем.

Для пацієнтів з рецидивами та прогресуванням захворювання, що є резистентними до специфічної терапії є відповідні стандарти паліативної допомоги. Як правило, такі заходи є загальними і описані в інших керівництвах.

### 9.11 Список літератури

- Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. JAMA 1984; 252: 1321–6.
- Williamson JAJ. Lymphadenopathy in a family practice: a descriptive study of 249 patients. JFam Pract 1985; 20: 339–452.

3. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 1998;58: 1313–20.
4. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2103–10.
5. Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1995; 39: 76–81.
6. Ravinsky E, Morales C, Kutryk E, Chrobak A, Paraskevas F. Cytodiagnosis of lymphoid proliferations by fine needle aspiration biopsy. Adjunctive value of flow cytometry. *Acta Cytol* 1999; 43: 1070–8.
7. Chhieng DC, Cohen JM, Cangiarella JF. Cytology and immunophenotyping of low- and intermediate-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas with a predominant small-cell component: a study of 56 cases. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 90–7.
8. Dong HY, Harris NL, Preffer FI, Pitman MB. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: a retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry. *Mod Pathol* 2001; 14: 472–81. Approach to the patient 141
9. Young NA, Al Saleem TI, Ehya H, Smith MR. Utilization of fine-needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. *Cancer* 1998; 84: 252–61.
10. Nicol TL, Silberman M, Rosenthal DL, Borowitz MJ. The accuracy of combined cytopathologic and flow cytometric analysis of fine-needle aspirates of lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 18–28.
11. Young NA, Al Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European–American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 1999; 87: 325–45.
12. Wakely PE. Fine needle aspiration cytopathology in the diagnosis and classification of malignant lymphoma: accurate and reliable? *Diagnostic Cytopathology* 1992; 456–64.
13. Sandhaus LM. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphoma. The next step. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 623–7.
14. Das DK. Value and limitations of fine-needle aspiration cytology in diagnosis and classification of lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol* 1999; 21: 240–9.
15. Liu K, Stern RC, Rogers RT, Dodd LG, Mann KP. Diagnosis of hematopoietic processes by fine-needle aspiration in conjunction with flow cytometry: a review of 127 cases. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 1–10.
16. Mann RB, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol* 1983; 1: 187–92.
17. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1998; 51: 189–96.
18. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 1209–10.
19. Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E, et al. The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis. *Cancer* 1999; 85: 2485–90.
20. Mann GB, Conlon KC, LaQuaglia M, Dougherty E, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Emerging role of laparoscopy in the diagnosis of lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1909–15.
21. Cook IS, McCormick D, Poller DN. Referrals for second opinion in surgical pathology: implications for management of cancer patients in the UK. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 589–94.

22. Coindre JM, Blanc-Vincent MP, Collin F, et al. [Standards, options and recommendations: practice guidelines for difficult diagnosis in surgical pathology or cytopathology in cancer patients]. *Bull Cancer* 2001; 88: 765–73.
23. Jacobs P. Lymphoma — histopathology in changing clinical perspective. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *S Afr Med J* 2000; 90: 135–41.
24. Mauch PM, Armitage JA, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma*. Lippincott, 2003.
25. <[www.doh.gov.uk/cancer](http://www.doh.gov.uk/cancer)>. 2004.

## РОЗДІЛ 10: ХІРУРГІЧНА БІОПСІЯ ПРИ ЛІМФОМАХ

Адекватна діагностика лімфоми крім оцінки цитологічних аномалій часто потребує ретельної морфологічної оцінки архітектоники лімфатичних вузлів.

Інцизійної біопсії часто недостатньо для інтерпретації результату. Тому, по можливості, хірург повинен виконати біопсію найбільш клінічно значимого місця і намагатись видалити лімфатичний вузол непошкодженим.<sup>1</sup> Дана маніпуляція повинна виконуватись з мінімальним порушенням цілісності лімфатичного вузла для адекватної оцінки патологічно зміненої архітектури структури лімфовузла. У випадках, коли видалення інтактного лімфатичного вузла неможливе, хірург клиновидно висікає життєздатну ділянку вузла, яка включає капсулу лімфатичного вузла і, де це можливо, коркову речовину, паракортикальну зону та мозкову речовину. Недопустиме поетапне видалення лімфовузла. Для мінімізації пошкодження структури лімфатичного вузла інцизійна біопсія повинна виконуватись холодним скальпелем, а не за допомогою діатермії.<sup>2</sup>

Зразки тканин направляються в лабораторію свіжими. Крім того, працівники лабораторії повинні бути попередньо проінформовані. Для оптимізації обробки зразків біопсія планується в визначений робочий час.<sup>1,2</sup>

Якщо периферична лімфоаденопатія відсутня, методом вибору стає діагностична медіастіноскопія, торакотомія чи лапаротомія. Перевага надається ендоскопічним методам, які мінімізують травматизацію тканин. Відео-асистована торакоскопія широко застосовується при патології органів грудної клітки. Незважаючи на технічні проблеми зростає довіра до лапароскопічного методу у випадках лімфом черевної порожнини.<sup>3-5</sup> Незалежно від вибору хірургічного методу, основною вимогою залишається забезпечення якості діагностичного зразка тканини.

У випадках, коли клінічно немає даних про патологічні зміни в периферичних лімфатичних вузлах для виконання біопсії використовують КТ або УЗД.<sup>6-9</sup> Така біопсія дозволяє мінімально оцінити архітектуру, але є ризик помилкового діагнозу, що пов'язано з неадекватним вибором зразка. Альтернативою є відкрита біопсія (потрібно зважувати всі за і проти при виборі методу більш і менш травматичного).

Приблизно в третині випадків Лімфома Ходжкіна дорослих супроводжуються екстранодальними ураженнями<sup>1</sup>. Це важливо пам'ятати хірургам для забезпечення адекватного зразка тканини, взятих при біопсії екстранодальних вогнищ, згідно протоколу обстеження при лімфомі.

Настанова - Хірургічна біопсія	Рівень доказовості	Посилання
Хірургічна біопсія повинна виконуватись в найбільш клінічно значимому місці. Хірург повинен намагатись видалити лімфатичний вузол не пошкодженим	IV	1
При виконанні інцизійної біопсії травматизація структури лімфатичного вузла повинна бути зведена до мінімуму	IV	2
Відповідні лабораторії повинні бути проінформовані попередньо, зразки повинні доставлятись свіжі і швидко	IV	1,2

### 10.1 Список літератури

1. Gascoyne RD. Establishing the diagnosis of lymphoma: from initial biopsy to clinical staging. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 11–6.

2. Storm FK, Mahvi DM, Hafez GR. Retroperitoneal masses, adenopathy, and adrenal glands. *Surg Oncol Clin N Am* 1995; 4: 175–84.
3. Gossot D, de Kerviler E, Brice P, et al. Surgical endoscopic techniques in the diagnosis and follow-up of patients with lymphoma. *Br J Surg* 1998; 85: 1107–10.
4. Mann GB, Conlon KC, LaQuaglia M, Dougherty E, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Emerging role of laparoscopy in the diagnosis of lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1909–15.
5. Lefor AT. Laparoscopic interventions in lymphoma management. *Semin Laparosc Surg* 2000; 7: 129–39.
6. Pappa VI, Hussain HK, Reznick RH, et al. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2427–30.
7. Ben Yehuda D, Polliack A, Okon E, et al. Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2431–4.
8. de Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, et al. Image-guided core-needle biopsy in patients with suspected or recurrent lymphomas. *Cancer* 2000; 89: 647–52.
9. Sklair-Levy M, Polliack A, Shaham D, et al. CT-guided core-needle biopsy in the diagnosis of mediastinal lymphoma. *Eur Radiol* 2000; 10: 714–8.

## РОЗДІЛ 11 ЛІМФОМА ХОДЖКІНА

### 11.1 Вступ

Лімфоми Ходжкіна (ЛХ) є одним із зляжкісних новоутворень лімфатичної системи та одна з форм зляжкісних пухлин, яка може бути вибіковна при проведенні променевої терапії, хіміотерапії або їх поєднанні. За допомогою сучасних методів лікування зазвичай можливо досягти високих показників терапії, що дуже важливою проблемою є досягнення ефективності лікування з мінімально можливим ризиком ускладнень терапії. ЛХ часто зображується в якості моделі успішного лікування зляжкісних новоутворень. Цінний досвід лікування даного захворювання застосовується і в лікуванні інших пухлин.

### 11.2 Захворюваність лімфомою Ходжкіна в Австралії

У 2001 році зафіксовано 401 нових випадків ЛХ в Австралії. Більше було чоловіків, ніж жінок (218 і 183 відповідно). Віковий розподіл мав двофазну криву, перший пік спостерігався у підлітковому та молодому віці, другий пік – близько 50 років. Протягом 1992 - 1997 року п'ятирічна відносна виживаність склала близько 83 %. Цей показник значно кращий, ніж виживаність на протязі 1982-86 років. Відносна виживаність хворих з ЛХ в Австралії корелює з рівнем виживаності інших розвинених країн.<sup>1</sup>

#### *Коментар робочої групи:*

*В Україні у 2010 році за даними Національного канцер-реєстру виявлено 1160 первинних хворих на ЛХ (552 чоловіки та 608 жінок), захворюваність на ЛХ становить 2,5 випадків на 100 тис. дорослого населення, стандартизований показник (світовий стандарт) складає 2,3 випадки на 100 тис. населення. Кількість пацієнтів з лімфомою Ходжкіна, які перебували на обліку в Національному канцер-реєстрі України на кінець 2011 р., становила 14893. Кількість зареєстрованих летальних випадків від лімфому Ходжкіна в 2010 р. склала 393 [1].*

### 11.3 Патогенез і етіологія лімфому Ходжкіна

Незважаючи на давнє відкриття лімфому Ходжкіна, як захворювання, його патогенез повністю не зрозумілий. На загальну думку, пухлинні клітини походять з клітин В-лімфоцитів, причиною ЛХ може бути поломка зародкового центру клітини<sup>2</sup> Також виявлено зв'язок хвороби з вірусом Епштейна Барра (EBV)<sup>3</sup>, також хвороба може виникати як ускладнення ВІЛ.<sup>4</sup> Хоча в більшості випадків ЛХ має спорадичний характер, були зафіксовані групові випадки з певних географічних регіонів<sup>5</sup>, та сімейні випадки ЛХ.<sup>6</sup> Методи для запобігання розвитку ЛХ не показали свою ефективність, окрім заходів щодо запобігання розповсюдження ВІЛ-інфекції. Було висловлено припущення, що вакцина проти EBV може грати роль в запобіганні ЛХ, але її роль до цих пір не доведена.

### 11.4 Морфологія лімфому Ходжкіна

Проведення адекватної біопсії не може бути недооцінене. Діагноз може бути встановлений тільки спеціалістом патологоанатом, який має спеціальні знання і досвід в області дослідження лімфом. Класично, ЛХ проявляється наявністю типових клітин Ходжкіна або Рід-Штернберга на тлі змішаного запального інфільтрату. Часто пухлинні клітини присутні у відносно невеликих кількостях. У класифікації ВООЗ описані такі підтипи ЛХ<sup>7</sup>:

1. Лімфома Ходжкіна з лімфоцитарним переважанням (ЛХЛП)
2. Класична лімфома Ходжкіна
  - лімфома Ходжкіна з нодулярним склерозом (ЛХНС)
  - змішано - клітинна лімфома Ходжкіна (ЛХЗК)
  - лімфома Ходжкіна з виснаження лімфоцитів (ЛХВЛ)
  - лімфома Ходжкіна з збагаченням лімфоцитів (ЛХЗЛ)



## 11.5 Клініко – патологічні особливості

### 11.5.1 Лімфома Ходжкіна з лімфоцитарним переважанням

Клінічні	30-50 років. Чоловіки > жінки. Шийні, аксиллярні або пахові лімфатичні вузли. Повільний початок. Частіше стадії - I або II. Рідко можуть бути поширені.
Морфологія	Нодулярна, або нодулярно-диффузна. Чисто дифузного субтипу сумнівна. Є типовим одна зона ураження. ЛХ варіант “porcogn” з Н-RS великих В-клітин, і багатих FDC, часто з периферичним скупченням гістіоцитів. Можуть бути пов’язані з прогресивним перетворенням зародкових центрів (PTGC).
Імунофенотип	CD20, CD79a, BCL-6, BSAP та CD45+. Також EMA, CD75, J, Oct2 і BOB.1+. CD30 звичайно – . TARC, CD15, Fascin, LMP1, Ебер – . Додатково: CD20 + малих В-клітин. Т-клітини присутні в невеликій кількості і CD57 +. CD21/23/35 + . Диференційний діагноз: Відсутність FDCs або Т-клітин
Генетика	Фолікулярний центр В-клітинного походження з соматичними гіпермутаціями або функціональними транскрипціями. Моноклональний, але не часто виявляється, за винятком одного осередку ПЛР. PTGC може бути клональний але тільки в межах даного фолікула.
Прогноз	Стадія I або II - десятирічна виживаність > 80%. При трансформації в дифузну В-великоклітинну лімфому близько 5%.

### 11.5.2 Класична лімфома Ходжкіна

Клініка	Максимальні показники захворюваності у віці 15-35 років і старше 50 Зазвичай уражаються лімфатичні вузли шийї, середостіння, пахових або парааортальних зон. Часто суміжне ураження. Дуже рідко екстранодальне. 55% мають стадію I або II. 40% мають “В” симптоми. Нодулярний склероз : частіше медіастинальна форма
Морфологія	<i>Класичні клітини Рід-Штернберга:</i> великі з багатою базофільною цитоплазмою, видні еозинофільний ядерця. <i>Нодулярний склероз:</i> вузлові скупчення лімфоцитів розділені склеротичними смугами колагену з потовщенням капсули. “Лакунарний” варіант. Класифікація: НС grade 1: > 75% багата лімфоцитами НС grade 2: > 25% збіднена лімфоцитами

	<p><i>Змішанно-клітинний</i></p> <p>Може бути міжфолікулярний. Не нодулярний або склеротичний. Суміш еозинофілів, нейтрофілів, гістіоцитів і плазматичних клітин.</p> <p><i>ЛХ багата на лімфоцити</i></p> <p>Нодулярний або дифузний. Нагадує лімфому Ходжкіна з лімфоїдним переважанням.</p> <p><i>Збіднена лімфоцитами</i></p> <p>“Плеоморфний” варіант клітин ЛХ. Рідкісний варіант зараз.</p>
Імунофенотип	<p><i>H-RS клітини:</i> CD15, CD30, CD45 - позитивні</p> <p>Також СПДСБ, TARC і Fascin + E.</p> <p>LMP1 часто + B.Є., особливо у змішаних клітинної ЛХ</p> <p>CD20-ве або фокально / слабо + VE але ненадійний</p> <p>J ланцюг, CD43, CD75, Oct2, BOB.1-VE</p> <p>CD2, CD3 може бути дуже слабо виражена</p> <p><i>Довідкові клітини:</i></p> <p>CD3 + E. малих Th2-клітин, що утворюють розетки.</p> <p>Диференційний діагноз: Т-клітинна лімфома Анапластична лімфома ЛХПЛ</p> <p>Дифузна В-великоклітинна лімфома</p>
Генетика	<p>Моноклональні В-клітини понад 98% випадків. Соматично гіпермутація фолікула клітинного центру. Аномальна експресія Oct2 і BOB.1 транскрипційних промоутерів =&gt; відсутність ланцюга J або Ig виражено. NF В аномалія запобігає апоптозу.</p>

### 11. 6 Прогностичне значення гістологічних підтипів

У пацієнтів, які отримували променеви терапію, важливим прогностичним фактором є гістологічний підтип.<sup>8</sup>

Вживаність без прогресії захворювання вище у пацієнтів з варіантом лімфоїдної переваги та нодулярного склерозу в порівнянні з варіантом лімфоїдного виснаження. У пацієнтів, які отримували хіміотерапію, з або без променевої терапії, прогностичне значення гістологічного підтипу менш важливе, ніж інші прогностичні чинники, такі як стадія або вік. Зокрема, різниця в прогнозі, як повідомлялося раніше, для варіанту нодулярного склерозу типу I і II більше не проявляється при використанні інтенсивної терапії.<sup>9</sup> Нодулярна ЛХ з локальними стадіями захворювання має тенденцію до більш сприятливого прогнозу.<sup>10</sup>

### 11.7 Стадія і розповсюдження захворювань

Система стадіювання Ann Arbor<sup>11</sup> (див. таблицю 11.1) була розроблена для характеристики ступеня розповсюдження захворювання у пацієнтів з ЛХ, та стосовно інших лімфом (не використовується при стадіюванні лімфоми ЦНС або грибовидного мікозу). Це більш зручно, ніж при неходжкінських лімфомах (НХЛ) через загальну тенденцію ЛХ поширюватися в основному на сусідні групи лімфатичних вузлів.<sup>12</sup>

Загальні принципи розповсюдження захворювання були визнані рано і послужили основою для перших клінічних випробувань променевої терапії розширеними полями.<sup>13</sup> Піддіафрагмальні враження асоціювались з гіршим прогнозом, ніж наддіафрагмальні;<sup>14</sup> такі

пацієнти більш вірогідно були чоловіками літнього віку і, менш вірогідно мали гістологічний варіант вузловий склероз.<sup>15</sup> І навпаки, коли вогнище ураження обмежувалось середостінням відзначався відносно низький ризик розповсюдження захворювання нижче діафрагми<sup>16</sup> і частіше спостерігався у жінок. Варіант лімфоїдної переваги часто описаний у молодих чоловіків з локалізацією у верхніх відділах шії.<sup>10,17</sup> Система стадіювання Ann Arbor була модифікована на засіданні Cotswolds: КТ має бути включена для оцінки масивного ураження (> 10 см), визначення КТ-критеріїв для включення селезінки і печінки (вогнищеві ураження), і визначення нової категорії оцінки відповіді на лікування (CR(u)) – радіологічні порушення невизначеного характеру.<sup>18</sup>

**Таблиця 11.1 Клінічна класифікація Ann Arbor**

<b>Стадія</b>	<b>Поширеність захворювання</b>
I	Ураження одного регіону лімфатичних вузлів або органів (таких як селезінка, тимус, кільце Вальдеєра)
II	Ураження двох чи більше регіонів лімфовузлів по одну сторону діафрагми (при цьому середостіння та лімфовузли воріт легень вважаються окремими локусами). Кількість локусів уражень індексується (приклад - II2)
III	Ураження регіонів лімфатичних вузлів або органів по обидва боки діафрагми (III), що може включати ураження селезінки (IIIS) та/або обмежуватись ураженням суміжних екстралімфатичних структур або локусів (IIIЕ, IIIЕS)
IV	Множинні екстранодальні локуси або комбінація збільшених лімфатичних вузлів з екстранодальним ураженням

**Коментар робочої групи:**

Робоча група вважає за необхідне доповнити Клінічну класифікацію Ann Arbor буквовими позначеннями, які доповнюють цифрові позначення стадій захворювання, а також включити в настанову критерії відповіді на лікування міжнародної робочої групи IWG за Cheson (1999) та Cheson (2007), які застосовуються спеціалістами, в тому числі в Україні, для оцінки відповіді на лікування пацієнтів із лімфомами. [24, 25]

**Клінічна класифікація Ann Arbor (доповнення)**

«S» позначають ураження селезінки;

«E» позначають екстранодальне ураження в межах одного сегменту;

«X» позначають масивне ураження лімфатичних вузлів та/або будь-які пухлинні маси діаметром більше 10 см.

Окремо виділяють симптоми інтоксикації:

«B» – наявність одного й більше з таких клінічних симптомів, як нічний профузний піт, температура тіла 38°C не менш 3 днів підряд без ознак запального процесу, зниження маси тіла на 10 % за останні 6 місяців хвороби;

«A» – відсутність зазначених вище симптомів. Шкірна сверблячка виключена із симптомів інтоксикації.

**Критерії відповіді на лікування пацієнтів із злоякісними лімфомами (CHESON, 1999)**

**Повна відповідь (ПВ)**

1. Повне зникнення усіх клінічних ознак захворювання, а також симптомів, пов'язаних із основним захворюванням; нормалізація біохімічних показників (ЛДГ). Нормалізація розмірів лімфовузлів та усіх лімфатичних органів.

2. Якщо розміри лімфовузлів до початку терапії склали більше ніж 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою є їх зменшення до 1,5 см. Якщо розміри уражених лімфовузлів склали від 1,1 до 1,5 см в діаметрі, то необхідною умовою являється їх зменшення до менш ніж 1 см або зменшення розмірів лімфовузлів та лімфатичних органів в сумі більш ніж на 75 %.

3. Якщо на момент встановлення діагнозу було зареєстровано збільшення селезінки на основі даних КТ (УЗД), то при встановленні ПВ необхідно отримати дані про зменшення розмірів селезінки, а також відсутність даних за збільшення при пальпації. Однак, не

потрібна повна нормалізація розмірів селезінки, так як спленомегалія може бути наслідком анатомічних особливостей пацієнта, використання гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (ГКСФ) або мати інші причини. Відсутність нодального ураження селезінки. Зменшення в розмірах інших органів, які були збільшені при встановленні діагнозу лімфоми (наприклад, печінка, нирки).

4. Якщо на момент встановлення діагнозу зареєстровано ураження к/м, то при реоцінці необхідно отримати дані про відсутність ураження к/м за даними аспірата та/або біопсії, виконаних в тих же місцях, що й при початковому дослідженні. Розміри біоптату повинні були не менше 20 мм. Немає необхідності виконання ІФТ, молекулярних або цитогенетичних досліджень.

#### **Повна відповідь невідтверджена (ПВн)**

1. Визначення ПВн відноситься до пацієнтів, у яких виявлені критерії 1 та 3 з визначення ПВ, однак, виявляється одна з наступних особливостей:

2. Розмір резидуальних лімфовузлів більше ніж 1.5 см по максимальному діаметру або зменшення більше ніж на 75 %.

3. Сумнівні дані при дослідженні аспірату та/або біопсії к/м: підвищена кількість або скопичення лімфоцитів, однак, без ознак атипії.

#### **Часткова відповідь (ЧВ)**

Характеризується одним із перерахованих критеріїв:

1.  $\geq 50$  % зменшення в діаметрі 6-ти лімфовузлів найбільших розмірів або лімфоїдних зон. При цьому необхідною умовою є:

- оцінка як мінімум в двох перпендикулярних розмірів;
- по можливості вони повинні бути в різних зонах тіла пацієнта;
- сюди повинні бути включені медіастінальна та ретроперитоніальна зони.
- відсутність збільшення в розмірах інших лімфатичних лімфовузлів, печінки або селезінки

2. Зменшення в розмірах вогнищ в селезінці або печінці, в меншій мірі, на 50 %.

3. Стан к/м не має значення при оцінці ЧВ, так як цей показник відноситься до невимірювальних. Однак, якщо є ураження к/м, то необхідно вказати приналежність патологічних клітин (наприклад, малі лімфоцити з розщепленим ядром та ін.)

4. Відсутність ураження нових ділянок.

#### **Стабілізація захворювання (СЗ)**

1. Не наступило ні повної ні часткової відповіді

2. Немає ознак прогресування захворювання

#### **Прогресія захворювання**

1.  $>50$  % збільшення в діаметрі хоча б одного лімфатичного лімфовузула.

2. Поява нових вогнищ ураження під час терапії або після її закінчення.

### **Критерії відповіді на терапію у пацієнтів із злюкисними лімфомами (CHESON, 2007) (при доступності ПЕТ)**

#### **Повна відповідь (ПВ)**

Повне зникнення усіх визначених ознак захворювання, а також симптомів захворювання, якщо такі були перед початком лікування:

1. якщо не було перед початком лікування ПЕТ- або ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування резидуальна маса може бути будь-яких розмірів при ПЕТ-негативному дослідженні.

2. якщо ПЕТ не проводилася або була негативна, ЛВ які були більше 1,5 см повинні зменшитися до 1,5 см в найбільшому діаметрі, а якщо від 1,1 та до 1,5 см в найбільшому діаметрі та більше 1,0 см в найкоротшому діаметрі – повинні зменшитися до 1,0 см в короткому діаметрі після лікування.

▪ Селезінка та/або печінка – якщо вони були збільшені перед лікуванням пальпаторно або по КТ, не повинні визначатися (такими ж методами), а ЛВ пов'язані з лімфою повинні зникнути. При цьому визначення ураження селезінки часто затруднене за рахунок того, що нормальна за розмірами селезінка може бути уражена лімфою, а збільшена селезінка може

відображати особливості анатомії, ОЦК, використання ГКСФ, а також за іншими причинами, не пов'язаними з лімфомою.

- КМ, якщо був уражений перед лікуванням – повторна біопсія КМ, зразок біопсії повинен бути більше 20 мм. Якщо не визначається морфологічно – ІГХ, якщо ІГХ «-», то проточною цитометрією визначається невеликий клон лімфоцитів та відповідь не вважається повною, поки не отримані дані про відсутність ураження.

- Поняття ПВн для пацієнтів, яким проводилося ПЕТ більше не існує: окрім тих пацієнтів, у яких відмічаються вогнища невизначеного генезу в кістковому мозку після терапії.

#### **Часткова відповідь (ЧВ)**

- Зменшення суми діаметрів 6 найбільших домінантних вогнищ за 2-ма перпендикулярними діаметрами; по можливості вибирати вогнища з різних областей тіла та включати медіастинальні та ретроперитоніальні області.

- Відсутність збільшення розмірів інших вогнищ, печінки та селезінки.

- >50 % зменшення суми діаметрів (для одного л/в найбільшого поперечного діаметра); відсутність збільшення розмірів печінки або селезінки.

- КМ необхідно оцінювати, якщо він був позитивний до лікування.

- Пацієнти, які досягли ПВ за вище перерахованими критеріями, але із ураженням КМ – відносяться до ЧВ.

- Відсутність нових вогнищ захворювання:

- 1- якщо не проводилося перед лікуванням ПЕТ або не було ФДГ-позитивних вогнищ – після лікування ПЕТ може бути позитивним мінімум в 1-му ураженому вогнищі.

- 2- якщо ПЕТ не проводилося при лімфомі або ПЕТ-негативна, то використовуються КТ критерії.

#### **Стабілізація захворювання(С3)**

- Не відповідає критеріям ПВ, ЧВ, але й не відповідає прогресії захворювання.

- Пацієнтам, яким ПЕТ на початку не проводилося або ПЕТ – негативна: оцінювати результати тільки за КТ.

- Якщо ПЕТ сигнал поступає із раніше виявлених за ПЕТ вогнищ.

#### **Рецидив захворювання (після ПВ)/Прогресія захворювання (після ЧВ, С3)**

- Поява нових вогнищ більше 1.5 см в будь-якому діаметрі під час або після лікування, навіть якщо інші вогнища зменшуються в розмірах. Підвищене накопичення ФДГ в раніше не уражених областях, вважається прогресією або рецидивом тільки після підтвердження іншими методами (біопсія). У пацієнтів з лімфомою без ураження легень, нові позитивні вогнища частіше всього доброякісні, тому терапевтичне лікування не повинно бути основаним тільки на ПЕТ без ПГЗ.

- $\geq 50$  % збільшення суми діаметрів більше, ніж одного л/в або  $\geq 50$  % збільшення максимального діаметра л/в, короткий діаметр був більше 1 см.

- ПЕТ-позитивна, які були «+» перед лікуванням. ПЕТ «+» перед початком лікуванням, окрім випадків, коли вогнища на початку менше 1.5 см в найбільшому діаметрі, вони не визначаються ПЕТ-системами.

- Вимірювальні екстранодальні вогнища повинні оцінюватися за аналогією з л/в. Селезінка вважається лімфовузлом.

Якщо захворювання можна оцінити тільки якісно, наприклад плевральний ексудат або ураження КМ – фіксується тільки наявність/відсутність.

## **11.8 Первинне обстеження пацієнта**

### **Коментар робочої групи:**

В Україні організація надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з лімфомою Ходжкіна регламентується наказами МОЗ України від 17.09.2007 № 554 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "онкологія"» (зі змінами), № 647 від 30.07.2010 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія». Робоча група вважає за необхідне зауважити, що чинна нормативно-правова база не повністю враховує наявні сучасні методи організації надання медичної допомоги і потребує удосконалення.

Діагноз ЛХ встановлюється після адекватної біопсії та всебічної оцінки пацієнта, що включає детальну історію хвороби та огляд. Проводиться ретельне опитування пацієнта про наявність “В” симптомів, а саме: втрата ваги більше ніж 10 % протягом останніх шести місяців, лихоманка понад 38 ° або нічне потіння. Інші симптоми хвороби, такі як алкоголь-індукований біль і свербіж, також повинні реєструватися. Спутні захворювання, такі як хвороби серця, що можуть вплинути на толерантність до лікування, також повинні бути зафіксовані. Якщо планується променева терапія на зону порожнини рота або слинних залоз рекомендується повна стоматологічна оцінка.

### 11.9 Дослідження крові

Регулярне дослідження гематологічних та біохімічних показників повинні включати в себе повний аналіз крові, ЛДГ, функціональні тести печінки, ШОЕ, альбумін і креатинін, які свідчать про функцію органу або надають прогностичну інформацію. Дослідження функції щитовидної залози повинне бути виконане, якщо буде опромінений регіон щитовидної залози. Доцільно розглянути необхідність проведення тесту на ВІЛ, хоча поєднання ВІЛ-інфекції та ЛХ в даний час спостерігається рідко.

### 11.10 Дослідження функції органів

Тести для оцінки функції легень, включаючи насичення киснем крові, рекомендуються, якщо передбачено призначення блеоміцину<sup>19</sup> або променева терапія на грудну порожнину.<sup>20</sup> Якщо планується призначення хіміотерапії на основі антрациклінових препаратів, необхідно провести дослідження функції лівого шлуночка.

### 11.11 Процедури для стадіювання

Настанова-Лімфома Ходжкіна-	Рівень доказовості	Посилання
Всі пацієнти повинні пройти КТ, принаймні ший, органів грудної порожнини, черевної порожнини, малого тазу.	IV	21,22
Біопсія кісткового мозку рекомендується принаймні в випадках зі стадією > ІА	IV	23
ФДГ-ПЕТ або, якщо немає можливості, сканування з галієм, рекомендуються як методи дослідження у всіх випадках. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) інформативніше дослідження з галієм.	IV	24-27

#### **Коментар робочої групи:**

*В Україні на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови метод позитронно-емісійної томографії не може бути застосований у всіх хворих в зв'язку з недостатньою кількістю апаратів в країні і високою вартістю дослідження.*

#### 11.11.1 КТ та рентгенографія грудної клітини

Тільки рентгенографії грудної клітини недостатньо для стадії з ураженням грудної порожнини<sup>21</sup>. Всі пацієнти повинні пройти принаймні КТ сканування від ший до тазу.<sup>22</sup> Якщо яка-небудь зона ураження простягає від ший до тазу, то рекомендується базове КТ або МРТ дослідження зони проводити перед початком терапії, для полегшення оцінки відповіді і надання допомоги при плануванні променевої терапії у разі необхідності.

#### 11.11.2 Лімфангіографія

Це в значній мірі історичний інтерес, з огляду на його неактуальність з появою КТ. На відміну від КТ, вона має можливість показати наявність хвороби в лімфатичних вузлах нормальних розмірів, але позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) також має цю можливість.

### 11.11.3 Дослідження кісткового мозку

Аспірація кісткового мозку та трепанобіопсія мають відносно низьку прибутковість в цілому при ЛХ.<sup>28</sup> Частота залучення в патологічний процес кісткового мозку в німецькому дослідженні HD4-6 спостерігалась на рівні 5%, було включено 2307 пацієнтів на всіх стадіях.<sup>23</sup> Ураження кісткового мозку є особливо низьким, менше 1%, у пацієнтів без В симптомів<sup>29</sup> і з I-II стадіями захворювання.<sup>30</sup> Тим не менш, незважаючи на вкрай низьку демонстративність у пацієнтів особливо ранніми стадіями, процедура є безпечною і має глибокий вплив на планування лікування у пацієнтів з захворюванням на ранніх стадіях. Тому її можна розглядати навіть у цих випадках.

### 11.11.4 Функціональна візуалізація в стадіюванні

Форми візуалізації, такі як КТ та МРТ, здатні провести оцінку розмірів лімфатичних вузлів, але не можуть виявити ЛХ в лімфатичних вузлах нормальних розмірів або розрізнити доброякісну реактивну гіперплазію. Крім того, відсутність контрасту між пухлинною і нормальною тканиною можуть зробити неможливим візуалізацію хвороби в таких регіонах, як печінка і селезінка.

Функціональна візуалізація може допомогти відрізнити доброякісні від злроякісних вузлів і може провести зображення хвороби в селезінці та інших органах, що були непоміченими на КТ. Сканування з галієм-67<sup>31, 32</sup> і позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)<sup>24-26</sup> з використанням радіофармпрепарату F-18 fluorodeoxyglucose (ФДГ) використовуються з метою підвищення точності постановки при ЛХ. Обидва: галій - і ПЕТ-сканування можуть бути також корисні для оцінки відповіді, особливо якщо вихідне дослідження було проведено до початку лікування. Галій-67 є менш чутливим і точним, ніж ПЕТ<sup>27</sup>, а також має меншу інформативність, роблячи інтерпретацію зображень важче. Тому при ЛХ рекомендується ПЕТ - сканування. Коли функціональний результат візуалізації двозначний або може змінити стратегію лікування, може знадобитися проведення біопсії.

### 11.11.5 Діагностична лапаротомія

Роль лапаротомії в стадіюванні або в поліпшенні виживаності у рандомізованому дослідженні<sup>33</sup> не була доведена, і майже ніколи не потрібна. Це пов'язано з невеликою, але істотною смертністю від післяопераційних ускладнень і ризик фатального результату, переважно після спленектомії або інфекції. Та, в рідкісних випадках, з двозначними результатами обробки зображень, проведення лапаротомії може впливати на результати стадіювання. Лапароскопічна біопсія може бути корисною альтернативою лапаротомії. Опромінення селезінки є настільки ж ефективним для контролю захворювання, як і спленектомія.<sup>34</sup> ПЕТ-сканування може надати роз'яснення структурних двозначних результатів зображень і усунути необхідність у лапаротомії в деяких рідкісних випадках.

### 11.12 Оцінка “bulky”

Негативне прогностичне значення великих пухлинних мас було вперше визнано для середостіння, ще до появи КТ. Згідно з класичним визначенням, великою пухлинною масою для середостіння являється пухлинна маса поперечний діаметр якої більше, ніж одна третина максимального внутрішнього діаметра грудної клітини, виміряна на рентгенограмі грудної клітини в прямій проекції. У грудній клітці та в інших регіонах, пухлинну масу, максимальний діаметр якої 10 см або більше виміряний на КТ, також називають “ bulky “.<sup>18,35</sup> Важливим являється розмір маси у верхньо-нижньому напрямку, а також поперечні діаметри. У протоколі Stanford V, вузли в селезінці визначені на КТ вважаються також “ bulky “.<sup>36</sup> Присутність “ bulky “ повинно бути зафіксовано.

### 11.13 Клінічні прогностичні індекси

Для ЛХ було визначено багато прогностичних чинників і розроблені кілька прогностичних індексів як інструмент для надання допомоги у виборі терапії. Для пацієнтів з обмеженими стадіями захворювання, є корисним і широко застосовується індекс EORTC. Це описано в Розділі 11.16.1. Індекс Hasenclever, розроблений німецькими дослідниками хвороби Ходжкіна (HDSG), широко використовується для стратифікації в прогностичні групи пацієнтів в більш пізніх стадіях захворювання.<sup>37</sup>

## 11.14 Принципи лікування лімфоми Ходжкіна

### 11.14.1 Загальні принципи

Пацієнт з ЛХ вимагає експертного міждисциплінарного нагляду на всіх етапах лікування. Відмінні результати отримані в центрах, де достатня кількість пацієнтів для практикуючих лікарів, що змогли набути досвіду лікування цих захворювань.<sup>38, 39</sup>

#### *Фертильність*

Лікування хіміотерапією або опромінення регіонів тазу може призвести до безпліддя, і, враховуючи тривалий термін виживаності після успішного лікування в молодому віці, та велику кількість таких пацієнтів, вкрай важливо вирішення питань охорони репродуктивного стану до початку лікування, за винятком випадків, коли потрібне термінове лікування. У відповідних випадках, тобто, коли лікування несе в собі істотний ризик ураження репродуктивної функції, необхідно провести збирання та зберігання сперми та відповідні консультації фахівця для обговорення напрямку для збереження фертильності у жінок. Можливо розглядати перестановку яєчників, якщо планується променева терапія тазової локалізації, але результати цієї процедури,<sup>40</sup> по збереженню функції кращі, якщо яєчник переноситься латерально, а не медіально. Гормональна функція, швидше за все, збережеться краще, ніж репродуктивна функція.<sup>41</sup>

Лапароскопічна перестановка також може бути ефективна<sup>42, 43</sup> (див. також Розділ 21, в тому числі підрозділ 21.2).

#### *Комбінована терапія*

Комбінована терапія в даний час використовується для більшості пацієнтів з хворобою на ранній стадії і рекомендується для всіх пацієнтів з об'ємними масами середостіння. Використання комбінованої хіміотерапії та променевої терапії пропонує потенціал як для зниження токсичності і головне підвищує виживаність без прогресії. Пріоритетним є зменшення токсичності хіміотерапії та променевої терапії за рахунок зменшення доз у зв'язку зі зменшенням кількості циклів та використання менших полів опромінення.<sup>44</sup>

Такі протоколи лікування потребують значної координації і хороших робочих стосунків між командою фахівців. Потрібно забезпечити ранні консультації з фахівцями в хіміотерапії і променевої терапії, для своєчасного проведення плану лікування і всіх відповідних досліджень, в тому числі візуалізуючих методів для планування променевої терапії.

#### *Хірургічне лікування*

Хірургічне лікування не має місця в первинному лікуванні ЛХ, але грає вирішальну роль в отриманні адекватного біопсійного матеріалу для діагностики, і в оцінці залишкових мас після терапії. ПЕТ може зменшити кількість випадків, в яких потрібна біопсія залишкової маси, особливо якщо сканування показує, що залишкова маса метаболічно активна в даний час. Біопсія може як і раніше бути потрібною при наявності залишкової маси, яка негативна на ПЕТ.

#### *Променева терапія*

##### *Коментар робочої групи:*

*В Україні дозування та фракціонування променевої терапії та зон опромінення при лікуванні пацієнтів з лімфомою Ходжкіна регламентується наказом МОЗ України від 17.09.2007 № 554 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги надання медичної допомоги за спеціальністю "онкологія".*

ЛХ дуже радіочутлива. Лікувальні дози випромінювання можуть бути в цілому, в межах допуску тканини. Дози в діапазоні 35-44 Гр історично широко використовувалися, але цілком імовірно, що крива залежності реакції від дози для променевої терапії знаходиться в межах 40Гр. Brinker та Bentzen не виявили доказів збільшення ефективності при дозах вищих за 32,5 Гр.<sup>45</sup> Більш низькі дози променевої терапії є ефективними у комбінованому лікуванні і доза 30 Гр та менше можливо достатня після завершення хіміотерапії. Німецькі дослідники HDSG, не



показали наявності додозалежного ефекту променевої терапії в діапазоні між 20 Гр і 40 Гр після чотирьох місяців спостереження після сучасної поліхіміотерапії у хворих з проміжними стадіями ЛХ.<sup>46</sup> Дані рандомізованого дослідження тієї ж групи припускають, що доза 30 Гр є настільки ж ефективною для лікування хвороби, як 40 Гр<sup>47</sup>.

Широке використання променевої терапії показало гарні результати лікування в якості лікувальної терапії ЛХ в стадії I-III. Використовується променева терапія на всі регіони залученні в пухлинний процес, та має важливе значення із-за високої швидкості розвитку рецидиву у зонах, що не опромінені.<sup>48</sup> Поля променевої терапії змінювались протягом багатьох років. Найбільш часто використовувалися поля лікування:

#### *Мантіїні поля*

Лікування лімфатичних вузлів від основи черепа, як правило, до нижньої частини 10-го грудного хребця, з екрануванням легень і порожнини рота. Входять наступні групи лімфатичних вузлів: шийні, над- та підключичні, аксиллярні, середостіння і прикореневі вузли. Епітрохлеарні л/в та Вальдейєрова кільця в зону опромінення не включені.

#### *Перевернуті Y поля*

Лікування від 10-го грудного хребця до пахових або стегнових вузлів, з екрануванням черевної порожнини і центральних тазових структур. Входять наступні групи лімфатичних вузлів: заочеревинні вузли, парааортальні, паракавальні, загальної клубової артерії, внутрішньої і зовнішньої клубової артерії і пахові вузли з або без стегнових вузлів.

Селезінка також входить в поле, чи, якщо селезінка була вилучена, прикореневі вузли селезінки.

#### *Тотальне (TNI) та субтотальне опромінення (STNI)*

Опромінення всіх вузлів проводиться послідовним опроміненням мантіїного та перевернутого Y полів.

Разом вузлове опромінення використовуються для стадії I-IIА наддіафрагмального ураження і включає в себе послідовне опромінення мантіїних та парааортальних полів, без опромінення тазу.

#### *Променева терапія на уражені зони*

Променева терапія на уражені зони це опромінення уражених ділянок на межі зі здоровими тканинами без спроби профілактичного опромінення ділянок, що не залучені в процес.<sup>49</sup> Променева терапія на уражені зони зазвичай використовується при ЛХ I-II стадії після хіміотерапії. При стадіях III-IV ЛХ, променева терапія на уражені зони може призначатися на balku або залишкові ділянки як консолідуєча терапія. Ця терапія також може бути використана у якості єдиного лікування для нодулярної ЛХ і для стадій I-II. Не існує універсально узгодженого визначення полів, але настанови повинні бути розроблені для зменшення розбіжностей між центрами. Для полегшення дизайну анатомічно відповідних полів опромінення можуть бути включені суміжні локуси ураження. Як правило, поле буде включати в себе 5 см за межами ураженої зони вздовж осі вузлової групи (найчастіше в краніо-каудальному напрямку), і 2 см з боків, якщо обмежене радіочутливістю нормальних тканин, таких як легені або нирки.

#### *Контроль якості*

Через довготривалий потенціал токсичності променевої терапії, кожен аспект планування і проведення лікування повинен бути на високій якості.<sup>50</sup> Має бути використане найкраще наявне зображення для точного локалізування всіх регіонів захворювання. Необхідні відповідні знання та навички для співробітників. Мають важливе значення відповідні знання та професійна підготовка всіх співробітників, які беруть участь у плануванні лікування.<sup>51</sup> Повинні бути використані КТ-системи планування лікування, якщо такі є, для забезпечення адекватного охоплення залучених регіонів та зниження дози опромінення в нормальних тканинах.<sup>52</sup>

Німецька група HDSSG виявила високий рівень помилок у плануванні променевої терапії<sup>53</sup>. У рандомізованому дослідженні, вони виявили, що пацієнти, які отримували лікування без порушень протоколу променевої терапії, мали значно кращу загальну ефективність лікування, ніж у осіб, яким лікування було проведено з порушеннями (82% проти 70%).<sup>47</sup>

## **Хіміотерапія**

### *Загальні принципи*

ЛХ є однією із злоякісних пухлин найбільш чутливою до хіміотерапії. Ранні дослідження схем монотерапії в 1950-х і 1960-х років показали значні темпи відповіді. Тим не менш, тривала відповідь на лікування була рідкісною до появи схеми хіміотерапії (MOPP) - мустаргену, вінкристину, преднізолону і прокарбазину. Підвищена активність щодо пухлинних клітин у схемі MOPP пов'язана з поєднанні різних механізмів протипухлинної дії різних хіміотерапевтичних препаратів та їх непересічної токсичності. Виникла концепція "Перехресна резистентність". Це дозволило припустити, що опір може виникнути для всіх агентів певного класу препаратів, це призвело до розвитку "неперехресної стійкості" схем, що містять засоби з багатьох різних класів. Ефективність такої схеми узгоджується з гіпотезою Coldman-Goldi. Дуже скоро стало ясно, що потужність дози грає важливу роль в одержанні високих показників лікування.

Було доведено високу ефективність комбінованої терапії для просунутих стадій захворювання, подальше дослідження показали, що це може також зменшити частоту рецидивів і в деяких випадках, поліпшити виживання для пацієнтів з хворобою на ранній стадії в поєднанні з променевою терапією розширеними полями. Пізніше випробування показали подібну ефективність хіміотерапії за схемою ABVD та аналогічних сполучень з променевою терапією.

### *Вибір режиму хіміотерапії*

Комбінована хіміотерапія є ефективною у більш ніж у 70% пацієнтів з пізніми стадіями ЛХ та більш ніж у 90% у пацієнтів з ранніми стадіями хвороби в поєднанні з променевою терапією. Були розроблені численні комбінації препаратів, але рандомізовані дослідження ясно показали, що деякі режими вище за ефективністю від інших. Схеми відрізняються в ефективності та токсичності.

Найбільш часто використовувані режими хіміотерапії включають в себе:

**MOPP:** мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин і преднізолон. Хлорамбуцил може замінити мехлортетамін (ChlVPP або LOPP), схеми які були широко використані в Сполученому Королівстві Великобританії, або циклофосфамід (COPP).

Схема MOPP була розроблена в Національному інституті раку в середині 1960 р.<sup>54</sup> У результаті гострої (в основному, неврологічна та гастроінтестинальна 55) і пізньої токсичності (стерильність<sup>56</sup> та вторинні лейкемії<sup>57</sup>), MOPP був замінений іншими схемами в якості терапії першої лінії. Лікування за схемою MOPP все ще може бути використане як терапія порятунку.

**ABVD:** доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин.

Схема ABVD була спочатку розроблена групою з Мілану для лікування пацієнтів у яких була резистентність до схеми MOPP. Згодом виявилось, що ефективність лікування за схемою ABVD вище ніж за схемою MOPP в якості терапії першої лінії. Кількість повних ремісій була аналогічна при лікуванні за схемами ABVD та MOPP, але виживаність без хвороби була вища як при чергуванні схем ABVD з MOPP,<sup>58</sup> як і ABVD як самостійного режиму. Схема ABVD також менш токсична схема, ніж MOPP, особливо у відношенні стерильності і вторинних лейкемії.<sup>59</sup> Цей режим став широко використовуватися, як стандарт для лікування поширених стадій ЛХ і в рамках комбінованого лікування хвороби на ранніх стадіях. Ризик пневмоніту викликаного блеоміцином<sup>60</sup>, який рідко може бути фатальним, може бути зменшений шляхом обмеження загальної кумулятивної дози блеоміцину і уважного ставлення до функції легень.

**MOPP / ABV гібрид:** мехлортетамін, вінкристин, преднізолон, прокарбазин і чергується з: доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин.

Чергування схем MOPP з ABVD (без перехресної стійкості) має ліпшу ефективність, ніж вказана комбінація. Терапія за схемою ABVD протягом шести-восьми місяців показує більшу ефективність, ніж дванадцять місяців чергування схем MOPP та ABVD. Альтернативою схемам ABVD і MOPP є MOPP / ABV гібрид, у якому половина циклу MOPP чергується з половиною циклу ABVD протягом одного місяця.<sup>61</sup> Аналогічне дослідження проведено у Великобританії,

порівняли схеми LOPPEVAR і гібридні LOPP / EVA, результати також не свідчать про перевагу для гібридних режимів.<sup>62</sup> В останньому рандомізованому дослідженні, ефективність MOPP / ABV була подібна ефективності лікування за схемою ABVD, але спостерігалось підвищення гострої токсичності, МДС та лейкозу. Тому ABVD вважається стандартним режимом хіміотерапії для лікування ЛХ.<sup>63, 64</sup>

**BEACOPP:** блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, прокарбазин, і преднізолон

BEACOPP (стандартний та ескальований) був розроблений німецькою групою HDSG з метою подальшого поліпшення результатів лікування просунутих стадій ЛХ.<sup>65</sup> Дози окремих препаратів були збільшені на кожні три тижні. Режим BEACOPP-ескальований здійснюється з підтримкою гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF). Консолідуєча променева терапія призначається після завершення восьми циклів хіміотерапії на початковій пухлині великих розмірів, або залишкову хворобу. Режим має значну гостру токсичність, особливо в ескальованих дозах, і може не підходити для літніх або ослаблених пацієнтів.

**Stanford V:** доксорубіцин, вінбластин, мехлоретамін, етопозид, вінкрисдин, блеоміцин, преднізон

Схема Stanford V є інтенсивним режимом за короткий термін, враховуючи променево терапію на регіони з великою пухлинною масою або на всі залучені регіони, в залежності від стадії захворювання. Задовільні результати були досягнуті в Стенфордському університеті, але вони не були підтверджені в інших центрах. Перші результати Європейського рандомізованого дослідження показали, що пацієнти, які отримували лікування за Стенфорд V мали гірші показники безрецидивної виживаності в порівнянні з тими, що лікувалися за схемою ABVD або MEC (P = 0,001)<sup>66</sup>, але не мали різниці в показниках загальної виживаності.

#### **Коментар робочої групи:**

*Згідно з рекомендаціями NCCN 2012 року [48] при первинному лікуванні пацієнтів з класичною лімфомою Ходжкіна призначаються наступні схеми комбінованої хіміотерапії першої лінії:*

- ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) ± променева терапія,
- Stanford V (доксорубіцин, вінбластин, мехлоретамін, етопозид, вінкрисдин, блеоміцин, преднізон),
- BEACOPP (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, прокарбазин, преднізон).

*При цьому рутинне призначення колонієстимулюючого фактору не рекомендується, а розвиток лейкопенії не має бути причиною для зниження дози або відміни комбінованої хіміотерапії (за виключенням стандартного та ескальованого режимів BEACOPP). При первинному лікуванні пацієнтів з лімфомою Ходжкіна з лімфоцитарним переваженням рекомендоване призначення наступних схем ПХТ:*

- ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) ± ритуксимаб,
- CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид, вінкрисдин, преднізон) ± ритуксимаб,
- CVP (циклофосфамід, вінкрисдин, преднізон) ± ритуксимаб,
- EPOCH (циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид, вінкрисдин, преднізон) ± ритуксимаб,
- ритуксимаб в режимі монотерапії.

*Слід зазначити, що лікарський засіб мехлоретамін станом на 01.05.2013р. не зареєстрований в Україні, тому схема ПХТ Stanford V, до складу якої він включений, не може застосована*

### **11.15 Інтеграція хіміотерапії та променевої терапії**

При комбінації хіміотерапії та променевої терапії, хіміотерапія зазвичай призначається першою в повному запланованому об'ємі. Променева терапія починається через деякий час, щоб відновилися гематологічні показники, як правило через 2-4 тижня. Тому важливо, щоб променева терапія планується своєчасно, щоб запобігти тривалій затримки. Спліт-курс, з променевою терапією, що проводиться між циклами хіміотерапії, не використовуються. Променева терапія традиційно використовується в якості терапії порятунку для пацієнтів з кава-синдромом. Однак, немає жодних доказів того, що це краща стратегія для початку термінового лікування для тих пацієнтів, для у кого хіміотерапія стане частиною лікування в будь-якому випадку.

ABVD плюс променева терапія на середостіння може призвести до серцевої і легеневої токсичності. Ця токсичність може бути зведена до мінімуму, обмежуючи експозицію на серце і легені та зменшенням доз опромінення.

## 11.16 Рекомендації з лікування хвороби в залежності від стадії

### 11.16.1 Ранні стадії хвороби

#### *Визначення ранніх стадій захворювання*

Визначення ранніх стадій ЛХ коливається у різних авторів, але в цілому, це ті, хто мають гарний прогноз. Вони спочатку були визначені як придатні для лікування тільки променевою терапією, а саме стадії IA, IB і IIA без великої пухлинної маси. Пацієнти з цими стадіями мають відмінний шанс на одужання, з 84 % десятирічною безрецидивною виживаністю і 80 % десятирічною загальною виживаністю.

Ранні стадії були розділені далі на сприятливі і несприятливі групи, відповідно до широко використовуваних критеріїв EORTC.<sup>67</sup>

Сприятливі характеристики:

- кількість регіонів лімфатичних вузлів, залучених у лімфому Ходжкіна <3
- вік <40 років
- швидкість осідання еритроцитів <70 мм\год

Несприятливі характеристики:

- кількість регіонів лімфатичних вузлів, залучених у лімфому Ходжкіна > 3
- вік старше 40 років
- ШОЕ > 70 мм/год
- велика маса середостіння

На підставі аналізу результатів попередніх досліджень, EORTC була зроблена спроба виявити дуже сприятливі групи, які можуть розглядатися для лікування тільки проведенням променевої терапії на мантіїні поля. У двох дослідженнях, дуже сприятливі групи мали кількість рецидивів на 40% більше, ніж в інших групах. Концепція дуже сприятливої групи була залишена для звичайної практики. Німецька група HDSG вивчає мінімальне лікування для I стадії лімфоїдного переважання.

#### *Лікування ранніх стадій хвороби*

Виживаність після лікування ранніх стадій ЛХ, як правило, не залежить від того, чи проводилася променева терапія, хіміотерапія або комбінація хіміотерапії та променевої терапії. У мета-аналізі, Shore і його колеги повідомили, що загальна виживаність для пацієнтів з хворобою на ранніх стадіях однакова при початковій променевої терапії розширеними полями або поєднанні променевої терапії та хіміотерапії, але безрецидивна виживаність була краще при комбінованій терапії.<sup>68</sup> Виживаність, проте, гірша при променевій терапії тільки на залучені поля в порівнянні з розширеними полями. У більш недавньому мета-аналізі Sprechт повідомив про кращу довгострокову виживаність у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (12% проти 15% померлих від ЛХ за десять років,  $p = 0,07$ ).<sup>69</sup>

Мета лікування хвороби Ходжкіна на ранніх стадіях – досягнення гарного ефекту лікування з мінімальною можливою токсичністю від лікування при збереженні прийняттого рівня виживаності без прогресії. Стурбованість ризиком розвитку раку молочної залози у жінок у віці до 30 років має обмежене призначення променевої терапії мантіїними полями для цієї групи пацієнтів. Для інших дорослих пацієнтів розглядаються розширені поля променевої терапії, ризик другого злоякісного захворювання набагато нижче. Пацієнтам з раннім рецидивом після первинної хіміотерапії часто пропонуються високодозова хіміотерапія та трансплантація аутологічних стовбурових клітин периферичної крові, якщо це можливо, але існує ризик мієлодисплазії і гострого лейкозу. Плотне дослідження лікування хвороби на ранніх стадіях тільки хіміотерапією (6 циклами ABVD) повідомила іспанська група<sup>70</sup>, хоча променева терапія призначалася пацієнтам з об'ємними масами середостіння. Але це дослідження було занадто малим, щоб робити будь-які достовірні висновки.

Настанова - Лімфома Ходжкіна - підхід до лікування	Рівень доказовості	Посилання
--	--------------------	-----------

На ранніх стадіях лімфоми Ходжкіна повинна бути розділена на сприятливі і несприятливі групи та лікування повинно призначатися з урахуванням групи ризику.	II	66
Всі підгрупи ранніх стадій лімфоми Ходжкіна повинні лікуватися режимом променевої терапії, який охоплює селезінку, наддіафрагмальні та парааортальні лімфатичні вузли, або субтотальне опромінення	I	34

#### *Цільовий обсяг для лікування*

Регіони уражень лімфатичних вузлів, які потребують лікування на ранніх стадіях ЛХ: шийні, аксиллярні, середостіння, селезінка та парааортальні. Висока частота рецидивів спостерігалася у хворих, яким опромінювали лише супрадіафрагмальні зони (EORTC H1 та H2 дослідження).<sup>34</sup>

Варіанти для лікування цього обсягу ураження лімфоїдної тканини:

- променева терапія
- хіміотерапія
- поєднання променевої терапії та хіміотерапії.

Більше 40 років рандомізованих клінічних випробувань допомогли більш чітко визначити концепцію лікування ранніх стадій ЛХ. Високі показники ефективності лікування з сучасними стратегіями лікування означають, що акцент досліджень був на зниження довгострокових побічних ефектів.

#### *Лікування пацієнтів з ранніми стадіями захворювання і сприятливими характеристиками*

Променева терапія проводиться тільки на мантийну зону, селезінку і парааортальні поля, як описано вище (субтотальне нодулярне опромінення або STNI). Мета-аналіз показує значно кращу виживаність без великих полів опромінення.<sup>69</sup> Проте, загальна виживаність не поліпшилась. Для пацієнтів зі сприятливими характеристиками, цей підхід показав свою перевагу над мантийними полями променевої терапії (H5 дослідження)<sup>71</sup> і еквівалентна або краще, ніж тільки хіміотерапія (NCI дослідження<sup>72</sup>, Флоренція-Рим). STNI було прийнято як золотий стандарт для променевої терапії клінічних груп (H5, H6, H7, H8, GHSG HD7 дослідження). Проблемою являється великий обсяг нормальних тканин, і в яких можуть розвиватися довгострокові ускладнення, в першу чергу розвиток вторинного раку.

Щодо методів зі скорочення довгострокової токсичності, останні випробування перевірили використання радіаційних полів, що охоплювали тільки регіони, що були залучені в патологічний процес.<sup>73, 74</sup> Було використане обмежене число курсів хіміотерапії для лікування цих стадій. EORTC H7 та H8 і GHSG HD7 випробування показали, що поєднання променевої терапії та хіміотерапії дали значно кращу безпідійну виживаність, ніж при STNI. У EORTC H8, безпідійна виживаність та загальна виживаність була значно краще, ніж при STNI.

Хоча існувала згода в рандомізованих клінічних випробуваннях і був загальний підхід, існували незначні відмінності у фактичному лікуванні. EORTC використовували шість циклів EBVP (H7)<sup>75</sup>, три цикли MOPP / ABV (H8), і в своєму останньому дослідженні (H9), повернулися до шести циклів EBVP. GHSG використовували два цикли ABVD (HD7), а в HD10 порівняли два порівняно з чотирма циклами ABVD. Довгострокова ефективність двох циклів ABVD в поєднанні з променевою терапією до цих пір не встановлена. У той же час, вважається безпечніше призначити чотири цикли ABVD і променево терапію до надходження нової інформації із клінічних досліджень.

Аналогічним чином, доза опромінення на поле варіювала від 36 Гр до 40 Гр. GHSG HD10 - дослідження у якому променева терапія проводилася у дозі 20 Гр, і EORTC H9 порівнює 36 Гр з 20 Гр.

Настанови - Лімфома Ходжкіна (сприятлива група)- хіміо- та променева терапія	Рівень доказовості	Посилання
Ранні стадії лімфоми Ходжкіна з кращими характеристиками, повинні лікуватися поєднанням променевої терапії і системної хіміотерапії.	II	34
Хіміотерапія повинна складатися з чотирьох циклів ABVD*	II	74
Променева терапія повинна призначатися на усі залучені в процес, на момент постановки діагнозу, лімфатичні вузли.	II	34

\* Ця рекомендація може змінитися після завершення поточних досліджень по використанню двох або трьох циклів ABVD плюс променева терапія.

#### *Лікування хворих з несприятливими характеристиками*

Пацієнти з несприятливими характеристиками, в тому числі наявність понад трьох ділянок ураження, вік > 40 років, ШОЕ > 70 мм/год або велика пухлинна маса, мають високий ризик рецидиву при лікуванні тільки променевою терапією. Мінімум лікування це - поєднання хіміотерапії та променевої терапії.<sup>76</sup>

У дослідженні EORTC H5, шість курсів хіміотерапії MOPP в поєднанні з променевою терапією, в порівнянні з STNI, показали високу безпідйну та загальну виживаність (EFS 83% проти 66%, і загальну виживаність 88% проти 75% відповідно). Порівняння MOPP плюс IF-RT або ABVD плюс IF-RT не показали ніякої різниці в результатах (H6).

EORTC H7 показав, що менш інтенсивна хіміотерапія з шести циклів EBVP плюс променева терапія поступається шістьма циклами MOPP / ABV плюс променева терапія. Попередні результати H8 не показують ніякої різниці між чотирма та шести циклами MOPP / ABV плюс променева терапія. Поточне H9 дослідження порівнює шість циклів ABVD плюс променева терапія з чотирма циклами BEACOPP плюс променева терапія. Рандомізоване дослідження з Індії показали, що використання променевої терапії поліпшує безпідйну виживаність та загальну виживаність у пацієнтів з несприятливим прогнозом та стадіями I-II захворювання з повною відповіддю після шести циклів ABVD.<sup>77</sup>

Настанови - Лімфома Ходжкіна (несприятлива група)- хіміо- та променева терапія	Рівень доказовості	Посилання
Ранні стадії ЛХ з несприятливими характеристиками повинні лікуватися поєднанням променевої терапії і системної хіміотерапії.	II	75,76
Хіміотерапія повинна складатися з шести циклів ABVD*	II	75,76
Призначається променева терапія на всі вогнища, які були залучені в патологічний процес на момент встановлення діагнозу.	II	34

#### **11.16.2 Пізні стадії захворювання**

##### ***Визначення пізніх стадій лімфоми Ходжкіна***

Поширені стадії ЛХ це ті, що мають менш сприятливий прогноз, ніж обмежені стадії хвороби. Існують значні розбіжності між різними групами пацієнтів, яких включають в цю групу. До пізніх стадій відносять I-II стадії захворювання з об'ємною масою середостіння, ІВ, ІІА-В та ІV-В. Для всіх стадій захворювання, вилікування можливе при проведенні хіміотерапії або комбінованої терапії, і довгострокова виживаність перевищує 50 % для всіх груп.

#### *Лікування пізніх стадій захворювання*

Хіміотерапія є основою терапії для пацієнтів з пізніми стадіями ЛХ. Поряд із сприятливою групою пацієнтів зі стадією ІІА, які могли б бути вилікувані загальним опроміненням, для пацієнтів з пізніми стадіями захворювання розроблена комбінована хіміотерапія МОРР в Національному інституті раку в середині 1960 р.<sup>54</sup> Це дозволило вилікувати понад 50 % пацієнтів зі стадією ІІІ-ІV<sup>78</sup>, що призвело до революції в лікуванні ЛХ.

Пацієнти з поширеними стадіями ЛХ вимагають більше циклів хіміотерапії для отримання оптимальної загальної виживаності та виживаності без прогресування в порівнянні з пацієнтами з ранніми стадіями, які отримували комбіновану терапію. Останні дані свідчать про те, що пацієнти з прогресуючим захворюванням і наявністю декількох несприятливих прогностичних факторів можуть отримати позитивний результат від використання хіміотерапії, яка є більш інтенсивною, ніж АВVD.

<b>Настанова - Лімфома Ходжкіна - поширені стадії захворювання</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Хіміотерапія повинна бути використана для всіх пацієнтів з пізніми стадіями лімфоми Ходжкіна.	ІІІ	78,79

В епоху до хіміотерапії, було визнано, що у пацієнтів з обмеженими стадіями захворювання ІІА, з піддіафрагмальним ураженням, що обмежується верхньою частиною живота (етап ІІІА), був кращий прогноз при використанні променевої терапії розширеними полями, ніж у пацієнтів з іншими стадіями ІІА (стадія ІІІА). Хіміотерапія за схемою МОРР покращила виживаність та виживаність без прогресії при додаванні до променевої терапії в не рандомізованих дослідженнях. Пацієнти зі стадією ІІІА і стадією ІІІА при лікуванні тільки променевою терапією мали безрецидивну виживаність 64 % і 32 % відповідно. Виживаність була краще, коли променева терапія поєднувалася з хіміотерапією.<sup>79</sup> З появою більш ефективних схем хіміотерапії, таких як АВVD, це розходження було клінічно не значущими. Широкі поля променевої терапії не входили в першу лінію терапії для цих пацієнтів.

#### *Прогностичний індекс Hasenclever для пацієнтів з поширеними стадіями лімфоми Ходжкіна*

Hasenclever і DiI проаналізували дані більш ніж 5000 пацієнтів з хворобою Ходжкіна для виявлення прогностичних ознак. Багатовимірний аналіз визначив сім прогностичних факторів. Кожен чинник сприяв близько 7 % зменшення виживаності без прогресії (FFP) за п'ять років. У рандомізованому дослідженні, лікуванні за схемою ВЕАСОРР проти СОРР/АВVD, виживаність була різною в кожній з трьох прогностичних груп (міжнародна прогностична оцінка 0-1, 2-3, 4 +), але найбільш вираженою різниця була серед пацієнтів у групі високого ризику.<sup>80</sup>

Індекс Hasenclever виглядає наступним чином:

1. Рівень сироваткового альбуміну менше 40 гр/л
2. Рівень гемоглобіну менше 105 гр/л
3. Чоловіча стать
4. Вік 45 років і старше
5. ІV стадія захворювання (відповідно до класифікації Ann Arbor)
6. Лейкоцитоз (лейкоцити більше 15000 /мм<sup>3</sup>)
7. Лімфоцитопенія (лімфоцитів менше 600/ мм<sup>3</sup>, або 8% , або обидва)

Оцінка передбачення частоти вільного від прогресії періоду спостереження:

0 факторів (7% пацієнтів), 84%

- 1 фактор (22% пацієнтів), 77%
- 2 фактори (29% пацієнтів), 67%
- 3 фактори (23% пацієнтів), 60%
- 4 фактори (12% пацієнтів), 51%
- 5 або більше факторів (7% пацієнтів), 42%

**Рекомендації по лікуванню хворих з розповсюдженою лімфомою Ходжкіна**

*Вибір режиму хіміотерапії*

Протягом багатьох років, послідовних рандомізованих випробувань у Північній Америці і Європі поступово обрана невелика група режимів хіміотерапії з високою ефективністю і низьким рівнем пізньої токсичності. ABVD є найбільш широко використовуваних з цих схем, з низькою токсичністю в основному через уникнення алкілюючих агентів. Як вже говорилося вище, ABVD є альтернативою MOPP і ABVD або MOPP / ABV гібридних схем, зі збереженням фертильності і низьким рівнем лейкемії.

Ефективність та безпека MOPP і ABVD або гібридних схем була вивчена у двох порівняльних випробуваннях III фази. У дослідженні Мілан, пацієнти з стадіями IB, IIA bulky, IIB, III і B, і IV отримали MOPP / ABVD або гібридний MOPP і ABVD, кожен як мінімум шість циклів та 30 Гр на bulky.<sup>81</sup> Через десять років FFP склала 67% проти 69% (p = NS) і загальна виживаність склала 74% проти 72% для альтернативних і гібридних схем, відповідно. Всього було зареєстровано 23 вторинних злоякісних новоутворень серед 427 пацієнтів, у тому числі 11 вторинних лейкозів.

<b>Настанова - Лімфома Ходжкіна (поширені стадії) - хіміотерапія</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Хіміотерапія ABVD рекомендується в якості стандартної хіміотерапії для розповсюджених стадій лімфоми Ходжкіна для пацієнтів з міжнародним прогностичним індексом < 4.	II-IV	64, 65
ABVD краще альтернативного MOPP / ABVD або MOPP / ABV через зниження токсичності.	II	64, 65

*Оптимальне число циклів хіміотерапії для пізніх стадій захворювання*

<b>Настанова - Лімфома Ходжкіна (поширені стадії) - хіміотерапія</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Слід призначати як мінімум шість циклів хіміотерапії.	IV	64, 65
Мінімум ще два курси хіміотерапії слід проводити після досягнення повної відповіді	IV	64,65

*Ведення пацієнтів з кількома несприятливими факторами*

У Німецькому дослідженні HDSG приймало участь 1201 пацієнт з хворобою на пізніх стадіях з лікуванням за схемою COPP / ABVD, BEACOPP, або BEACOPP-еск, більшість пацієнтів отримували консолідууючу променевою терапією на зони початкового масивного ураження ( $\geq 5$  см). Були включені пацієнти зі стадіями IIB і IIIA з факторами ризику, і стадіями IIB і IV. Після восьми циклів хіміотерапії на зони початкового масивного ураження пацієнти отримали 30 Гр і на залишкові зони отримали 40 Гр. Виходячи з цього, більшість пацієнтів



отримували консолідуєчу променеєву терапію. П'ять-річна загальна виживаність склаєла 83 % для COPP / ABVD, 88 % для BEACOPP, і 91 % для BEACOPP-еск, рівень вторинних гострих лейкозів за п'ять років після встановлення діагнозу ЛХ склав 0,4 % для COPP / ABVD, 0,6 % для BEACOPP, і 2,5 % для BEACOPP-еск.<sup>80</sup>

Хіміотерапія за схемою Stanford V включає аналогічний агресивний підхід з кількома хіміотерапевтичними агентами. Після дванадцяти тижнів хіміотерапії, пацієнти отримували консолідуєчу променеєву терапію в дозі 36 Гр на початковій ділянці захворювання > 5 см або на зону ураженої селезінки.<sup>36, 40</sup> Група з 142 пацієнтів з bulkу з стадіями II, III або IV ЛХ отримувала лікування за схемою Stanford V в середньому шість циклів.<sup>10</sup> Шестирічна FFS склаєла 89 % і OS склаєла 96 %. Не було зафіксовано вторинних лейкемій або мієлодисплазій. Фертильність збереглась у значної частки чоловіків і жінок.

Група пацієнтів з пізними стадіями ЛХ, що отримували високодозову терапію та аутологічну трансплантацію стовбурових клітин дуже мала, щоб рекомендувати цю терапію в якості складової початкової терапії.<sup>82</sup> Завдяки своїй ефективності і прийнятній токсичності, режим стандартний BEACOPP рекомендується як лікування для молодих пацієнтів з несприятливими чинниками.

Настанова - лімфома Ходжкіна прогностична оцінка - використання стовбурових клітин	Рівень доказовості	Посилання
Схема BEACOPP (стандартний) повинна розглядатися у пацієнтів молодше ніж 65 років з розповсюдженими стадіями лімфоми Ходжкіна та прогностичним фактором > 4.	II	80
Не існує групи пацієнтів, які можуть бути визначені перспективно, щоб рекомендувати високодозову хіміотерапію та трансплантацію стовбурових клітин для попередження рецидива у пацієнтів в якості основного лікування.	IV	82

**Коментар робочої групи:**

В іншому дослідженні GHSG, HD12 пацієнтам проводили 8 курсів ХТ за схемою ескальований BEACOPP або 4 курсу ескальованого BEACOPP і 4 курсу базового BEACOPP. Після закінчення ХТ учасники дослідження отримували курс променевої терапії в дозі 30гр на початкову пухлину великих розмірів («bulk») або залишкові вогнища або ж перебували під спостереженням без подальшої променевої терапії. Через 30 місяців спостереження для групи пацієнтів, які отримували 4 курси ескальованих BEACOPP + 4 курсу базових BEACOPP, виживаність без прогресії та загальна виживаність склаєли 88% і 94% відповідно. У групі пацієнтів, що одержували 8 ескальованих BEACOPP, аналогічні показники були рівні відповідно 90% і 96%. Статистично значимої різниці в токсичності виявлено не було. Більш того, показано, що після 8 курсів ПХТ різниці в результатах лікування з променевою терапією та без променевої терапії не виявлено. [3]

**Використання променевої терапії у пацієнтів з розповсюдженими стадіями захворюванням, але без великих пухлинних мас середостіння**

Використання комбінованої терапії для лікування розповсюджених стадії захворювання залишається спірним. Це було досліджено в проспективних рандомізованих дослідженнях. Дослідження Southwest Oncology Group (SWOG) по вивченню ефективності схем MOPP/VAP<sup>83</sup> з або без променевої терапії і EORTC-GPMC дослідження MOPP / ABV з або без променевої терапії, у хворих які не досягли повної ремісії.<sup>84</sup> Наступні результати лікування для цих пацієнтів були відмінні, і запропонували використовувати променеєву терапію. SWOG дослідження не показали поліпшення загальної виживаності, але показали тривалу виживаність без ознак захворювання у пацієнтів, що отримували променеєву терапію, особливо з об'ємними масами. Проведено аналіз результатів EORTC-дослідження у 421 пацієнтів, які отримали повну ремісію

після 6-8 циклів MOPP / ABV і отримували 16-24 Гр променевої терапії на всі ініціальні регіони ураження. Не виявлено поліпшення результатів лікування у хворих, що отримали повну ремісію та отримували променево терапію.<sup>85</sup>

Настанова - лімфома Ходжкіна оптимальний рівень променевої терапії	Рівень доказовості	Посилання
Променева терапія не рекомендується після сучасної хіміотерапії як традиційне лікування не-bulky регіонів в розповсюджених стадіях ЛХ, які досягли повної відповіді.	II	85
В bulky-регіонах та регіонах, в яких не досягнуто повної відповіді після хіміотерапії, променева терапія може поліпшити виживаність без прогресії в розповсюджених стадіях ЛХ.	II	83, 84

*Принципи лікування для пацієнтів з bulky - масами середостіння*

Настанова - лімфома Ходжкіна - з bulky - масами середостіння	Рівень доказовості	Посилання
Консолідуєча променева терапія рекомендується після хіміотерапії у хворих з об'ємними масами середостіння.	IV	83
Слід призначати як мінімум шість циклів хіміотерапії	II	83,84

### 11.17 Принципи лікування окремих форм лімфоми Ходжкіна

#### 11.17.1 Принципи лікування ЛХ нодулярного варіанту з лімфоїдною перевагою.

ЛХ з нодулярною лімфоїдною перевагою (ЛХЛП) має більш індолентний перебіг, ніж будь-який з інших гістологічних типів В-клітинних лімфом (див. розділ 11.5.1). У рандомізованих дослідженнях, ЛХЛП були згруповані з іншими варіантами ЛХ, незважаючи на різний перебіг. Переважну більшість пацієнтів мали стадії I-II. Diehl і його колеги розглянули результати лікування пацієнтів з 17 центрів у Європі та Сполучених Штатах і підтвердили, що, при адекватному лікуванні, спостерігається вища виживаність у пацієнтів з ЛХЛП в порівнянні з класичною ЛХ або варіантом з переважанням лейкоцитів, принаймні частково через молодший вік та інші сприятливі прогностичні фактори.<sup>10</sup> Рецидиви при ЛХЛП відбуваються пізніше, ніж при інших варіантах ЛХ. Більшість пацієнтів з ранніми стадіями хвороби лікуються первинними режимами лікування.<sup>86-88</sup>

Довгострокова виживаність і виживаність без невдач лікування (> 80%) при стадії I-II досягнута з використанням променевої терапії на розширені поля. Мантийні поля променевої терапії можуть дати відмінні результати при наддіафрагмальному ураженні.<sup>89</sup> Рецидиви в зоні полів опромінення, на які отримано дозу 36-40 Гр, рідкісні. Пацієнти без bulky з стадією IA, що отримували в якості лікування променево терапію на розширені поля мали відмінний результат.<sup>86</sup> Не існує рандомізованих досліджень, що б відповіли на питання про поліпшення виживаності у поєднанні з променевою терапією при ЛХЛП. Немає достовірних даних про довгострокові результати лікування хворих з стадією I-II із застосуванням тільки хіміотерапії. Рівень відповіді для пацієнтів з пізніми стадіями захворювання лікування хіміотерапією є доволі високим, але рецидив є звичайним явищем, хоча виживаність, навіть при рецидиві, як правило, довга. Оптимального режиму хіміотерапії для ЛХЛП до цих пір не встановлено, але стандартні режими лікування ЛХ є ефективними. Не існує в даний час достатньо доказів підтримки "пильного очікування", як початкової стратегії, деякі автори повідомляють, що подальше

лікування може бути необхідним в окремих випадках після хірургічного втручання.<sup>90,91</sup> Пацієнти на пізній стадії захворювання, що стійкі до хіміотерапії можуть відповісти на терапію анти CD-20 антитілами (ритуксимаб).<sup>92</sup>

Настанова - Лімфома Ходжкіна нодулярний варіант з переважанням лімфоцитів	Рівень доказовості	Посилання
Для стадії I-IIA повинна розглядатися променева терапія	IV	86, 89
Променева терапія призначається для стадії IA з відсутністю великих пухлинних мас	IV	86,89

**Коментар робочої групи:**

*Робоча група вважає, що лікування хворим з ЛХЛП стадії IIB – IV може призначатися відповідно до рекомендацій з лікування класичної лімфоми Ходжкіна відповідних стадій.*

**11.17.2 Принципи лікування лімфоми Ходжкіна під час вагітності**

Поширеність ЛХ у жінок дітородного віку неминуче призводить до діагностики деяких випадків цього захворювання під час вагітності. Суперечливі вимоги: оптимальне лікування як можна швидше і уникнення шкоди для плоду, може призвести до дилеми. Тим не менш, досягнуті гарні результати лікування.<sup>93</sup> Не існує рандомізованих клінічних досліджень, що проводили серед вагітних з ЛХ. Тактика лікування залежить від стадії і анатомічного розташування захворювання та віку і життєздатності плоду, і тому повинна бути індивідуальна у кожному конкретному випадку. Пацієнти з життєздатним плодом повинні бути розроджені достроково, коли це потрібно. В інших випадках лікування може бути відкладено на кілька тижнів або навіть місяців, поки плід може стати життєздатним, якщо немає гострої необхідності для негайної терапії і є можливість моніторингу.<sup>94</sup> У багатьох випадках, однак, терапія повинна бути почата в період вагітності і лікування може відрізнитися від звичайних рекомендацій для лікування невагітних пацієнтів, тому що існує необхідність захисту плоду. Може бути прийняте рішення про припинення вагітності для сприяння своєчасному лікуванню. Деякі фахівці рекомендують переривання вагітності, коли ЛХ діагностовано у першому триместрі, або якщо була діагностована вагітність при проведенні хіміотерапії<sup>95</sup>, тому що з цим пов'язані ризики тератогенезу та синдрому затримки росту плода. У кінцевому рахунку, вибір стратегії лікування повинен бути вирішений пацієнтом при самій активній підтримці та інформації міждисциплінарної команди, якщо це можливо.

**Стадіювання під час вагітності**

Обстеження під час вагітності обмежується ризиком радіаційного впливу на плід, особливо в першому триместрі. Тому треба уникнути КТ, але проста рентгенограма грудної клітини являється безпечною, тому, що спричинює незначне опромінення плоду. МРТ може бути методом вибору, тому що не несе іонізуючого випромінювання.<sup>96</sup> Може бути корисним УЗД черевної та тазової порожнини. Товариство ядерної медицини не рекомендує будь-якого радіонуклідного сканування під час вагітності, але визнає, що ця порада має бути врівноважена ризиком неадекватної діагностики і неналежного лікування, що може бути більш шкідливим.<sup>97</sup> Якщо функціональна візуалізація має важливе значення для адекватного планування лікування, то короткий період напіврозпаду і досить швидке виділення з сечею ФДГ, дозволяє мінімізувати вплив на плід, що у поєднанні з хорошою гідратацією/ діурезом, зробить сканування FDG/PET кращим вибором, ніж Ga-67.

**Лікування вагітних з стадіями I-II без bulk з ураженням наддіафрагмальних л/в, променева терапія**

Наддіафрагмальна променева терапія успішно застосовується протягом вагітності<sup>98</sup> і дозволяє уникати дії хіміотерапії на плід, яка може бути проведена після завершення вагітності. Радіаційне опромінення пов'язано з розміром та положенням матки, стадією і місцем поля опромінювання, а також використанням захисту матки. Повинно повністю уникати променевої

терапії в перші вісім тижнів гестації. В фантомному дослідженні моделювання пацієнта з першим триместром вагітності променева терапія до 40 Гр, (лікування шиї і пахви, але не середостіння), призвела до дози опромінення плоду менше 0,1 Гр без екранування.<sup>99</sup> Для локального опромінення поля в області шиї та середостіння, доза опромінення для екранованих ембріонів складає 0.028-0.186 Гр та 0.042-0.245 Гр в залежності від відстані до ізоцентру поля і розміру поля, відповідно. Дози для неекранованого плоду завжди перевищували 0,1Гр. Тому рекомендуємо, що поле випромінювання повинно бути максимально віддалене від матки, як це можливо для забезпечення адекватного охоплення пухлини, і що повинен бути використаний захист для мінімізації впливу на внутрішньоутробний розвиток плоду. Після народження дитини, комбінована терапія може бути успішно завершена. Альтернативна стратегія полягає у використанні хіміотерапії, як обговорюється нижче.

***Лікування вагітних з об'ємними масами середостіння, стадії III або IV хвороби, або піддіафрагмальне ураження, з використанням хіміотерапії***

Пацієнти з хворобою цих категорій як правило, вимагають у якості терапії хіміотерапію першої лінії, оскільки вони не можуть отримувати променеви терапію під час вагітності через ризик радіаційного впливу на плід. Хіміотерапевтичні варіанти під час вагітності включають в себе використання одного агента, такого як вінбластин<sup>100</sup>, щоб виграти час до того, коли може бути проведена адекватна терапія, або негайна багатоагентна хіміотерапія у повних дозах.<sup>101, 102</sup> Немає даних для підтримки будь-якого конкретного режиму, як метода вибору при вагітності, хоча є підстави, щоб уникнути або звести до мінімуму вплив алкілюючих агентів.

**11.17.3 Принципи лікування лімфоми Ходжкіна у літніх людей**

У літніх пацієнтів виживання без прогресування захворювання поступається хворим більш молодого віку і вони мають більш високу смертність від ЛХ. У хворих цієї категорії також більше шансів померти від інфекційних захворювань або вони страждають від фатальної токсичності лікування. Хвороба у літніх пацієнтів являється в середньому більш біологічно агресивною<sup>103</sup>, з більш високим відсотком пацієнтів з В-симптомами, вищою стадією захворювання і несприятливим гістологічним варіантом.<sup>104</sup> Більш агресивне захворювання, в поєднанні з інфекційними захворюваннями та неможливістю інтенсивного лікування, може зробити терапію старших пацієнтів технічно складними. Дослідження MOPP / ABV гібридних режимів і BEACOPP показують, що ці режими більш токсичні у літніх пацієнтів, і припускають, що потрібно призначати це лікування з обережністю особам у віці старше 60 років. Forsyth і колеги прийшли до висновку, що “основною причиною для гіршого прогнозу у пацієнтів у віці 70 років і старше були значні труднощі проведення хіміотерапії, пов'язані з віком”<sup>105</sup>. Кумулятивні дози доксорубіцину і блеоміцину в ABVD можуть створити певні проблеми для старших пацієнтів.

Тим не менш, важливо не бути нігілістичними. ЛХ є потенційно виліковна хвороба і в літньому віці. Де можливо, до літніх пацієнтів слід ставитися з лікувальною метою, особливо якщо вони з збереженими функціями органів, в тому числі легенів і серця. Кращі результати можуть бути досягнуті у літніх пацієнтів з хворобою на ранніх стадіях з використанням комбінованої терапії.<sup>106</sup>

**11.17.4 Оцінка відповіді при лікуванні лімфоми Ходжкіна**

Як зазначалося в розділі 11.7, критерії відповіді на лікування для ЛХ були переглянуті Cotswolds. Критерії, які наведені нижче, також широко використовуються для оцінки відповіді у пацієнтів з НХЛ та іншими типами лімфоми.

**Повна ремісія (ПР)** - пацієнт не має клінічних, радіологічних або інші доказів ЛХ, хоча зміни в результаті лікування (наприклад, променеви фіброз) можна відзначити.

**Повна ремісія непідтверджена / невизначена (ПР [i])** – пацієнт має залишкові стабільні ділянки, що були втягнуті в патологічний процес після досягнення часткової відповіді. Не повинно бути клінічних ознак та збільшення ШОЕ чи інших ознак захворювання. Негативні дані візуалізуючих методів (ПЕТ).<sup>107</sup>

**Часткова ремісія (ЧР)** - це визначення зниженням як мінімум на 50% в сумі найбільших перпендикулярних діаметрів усіх вимірних уражень. Зникнення В симптомів і ніяких нових уражень.

**Стабілізація процесу (СП) - відсутні симптоми прогресування.**

**Прогресування захворювання (ПЗ) - це визначається як 25% або більше збільшення розміру принаймні одного з вимірних уражень, або поява нових уражень, або повторення цих симптомів.**

#### **11.17.5 Оцінки відповіді під час курсу терапії**

Немає доказів II рівня для визначення оптимальних строків відповіді оцінки під час лікування. Залишкові маси є загальними після лікування. Функціональна візуалізація з ПЕТ або сканування з галієм може сприяти більш ранній оцінці відповіді, ніж КТ.

Рекомендації для оцінки відповіді залежать від методу лікування.

- Оцінка відповіді після променевої терапії:

Клінічні, рентгенологічні, функціональні і біохімічні дослідження, загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), оцінка повинна бути виконана через 4-6 тижнів після завершення лікування. Не існує ніякої ролі оцінки реакції під час лікування.

- Оцінка відповіді після хіміотерапії або після хіміотерапії з подальшою променевою терапією

Фізикальна оцінка рекомендується перед кожним запланованим циклом. Терміни оцінки відповіді можуть змінюватися в залежності від запланованого числа циклів і залежати від того, чи буде проведена променева терапія для всіх регіонів ураження. Як мінімум, принаймні одна проміжна оцінка повинна бути проведена до завершення запланованої хіміотерапії, і далі оцінка повинна бути зроблена після завершення терапії, якщо перша оцінка не показала повну відповідь. По завершенні всієї терапії повинна бути виконана оцінка клінічних, рентгенологічних, функціональних зображень та біохімічне дослідження, загальний аналіз крові. Оцінка візуалізації після лікування непотрібна, якщо проміжна оцінка відповіді показала повну відповідь.

#### **11.17.6 Функціональна візуалізація**

Прогностична цінність огляду між циклами у визначенні результатів, залишається неясним. Відповідь оцінки з використанням галію у 37 пацієнтів після четвертого циклу хіміотерапії показав галій негативну відповідь, що пов'язано з дуже низьким ризиком рецидиву.<sup>108</sup> Позитивна прогностична цінність склала лише 57%<sup>109</sup>. Прогностичний вплив галію і ПЕТ між циклами і після лікування може бути стадіє-залежними. Негативна прогностична цінність для галію після лікування у хворих з I-II стадіями захворювання склала 94% у порівнянні з 64% для пацієнтів з III і IV стадіями.<sup>32</sup> Позитивна прогностична цінність ПЕТ після лікування становить від 60% до 100%. Негативна прогностична цінність варіюється в діапазоні від 74% до 96%<sup>25,110,111</sup>. Оцінка відповіді під час терапії залишається питанням клінічних досліджень. Сучасні дослідження ще не дозволяють рекомендувати це до внесення змін в тактику лікування.

#### ***Коментар робочої групи:***

*ПЕТ – метод, який на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови обмежено застосовується в Україні, оскільки мало центрів, які виконують даний метод дослідження. Сканування з галієм в Україні не проводиться.*

#### **11.17.7 Оцінка відповіді по завершенню лікування**

Після завершення лікування (від чотирьох до шести тижнів) проводяться клінічні, рентгенологічні, біохімічні дослідження, КТ та ПЕТ. Функціональна візуалізація може бути виконана через два-три тижні після хіміотерапії та променевої терапії, що дозволяє відрізнити фізіологічне поглинання через гіперплазію тимусу. Критерії оцінки відповіді змінилися у відповідність з переглядом Cotswolds, як описано в розділі 11.7. До нової категорії відповіді було додано ПВ (непідтверджену / невизначену повну ремісію), визнаючи, що пацієнти з ЛХ можуть мати залишкові структурні аномалії після лікування, які не вказують на лімфому.

Настанова - лімфома Ходжкіна - КТ та ПЕТ	Рівень доказовості	Посилання
Функціональна візуалізація рекомендується на додаток до КТ, з метою оцінки остаточної відповіді на лікування.	IV	25, 32 108, 110
ПЕТ, а не галій сканування рекомендується для оцінки відповіді після лікування лімфоми Ходжкіна.	IV	25, 110, 111

#### *Інші причини рецидиву*

Зміна ШОЕ після лікування виявилася серйозним предиктором рецидиву і виживаності пацієнтів з ранніми стадіями ЛХ в Н2 і Н5 дослідженнях EORTC.<sup>112</sup> Були досліджені пацієнти з постійно підвищеним ШОЕ (визначається як > 30 мл / год), у пацієнтів з нормальним ШОЕ до початку терапії, але яке коливається між нормальним і підвищеним рівнем до наступного циклу терапії, і пацієнти, з підвищеним ШОЕ до початку терапії, і рівень коливався між нормальним і підвищеним рівнем після терапії.

#### *Роль біопсії в оцінці залишкової маси*

Коли є дані про стійку залишкову масу на КТ та ПЕТ, і це істотно змінює тактику лікування (наприклад, перехід до високодозової терапії та аутотрансплантації), повинна бути виконана біопсія.

#### *Рекомендації для виявлення рецидивів*

Ці рекомендації значною мірою довільні. Невелика кількість досліджень в цій області вказує на частоту повторень біохімічного, загального аналізу крові, ШОЕ.<sup>107,113</sup> По результатам дослідження 709 пацієнтів з I і II ст захворювання 69% рецидивів було запідозрено при огляді пацієнта або опитуванні.

#### *Рекомендації*

Клінічний огляд рекомендується кожні три місяці протягом першого і другого року, кожні чотири місяці протягом третього року, раз на півроку у четвертий і п'ятий роки, і потім щорічно.

Тип візуалізації досліджень і частота може залежати від регіонів ураження. Ці рекомендації не стосуються вторинних пухлинних процесів, які розглядаються в рамках довгострокового спостереження.

#### *Довгостроковий огляд для спостереження та виявлення ускладнень терапії.*

Для ранніх і пізніх стадій, ризик смерті від ЛХ перевищує через 13-15 років ризик смерті від інших причин. Відносний ризик смертності цих пацієнтів залишається значно підвищеним понад 20 років після лікування.<sup>114, 115</sup>

#### *Рекомендації*

Догляд за пролікованими пацієнтами з ЛХ повинен бути визначеним. Оптимальна частота подальшого спостереження може бути невизначеною, але має бути щонайменше щорічно після п'яти років. Пацієнти повинні бути проінформовані про збільшення ризику іншого злоякісного новоутворення і закликані звертатися за ранньою медичною допомогою.

#### *Конкретні дослідження і клінічна оцінка*

##### *Дослідження функції щитовидної залози*

Для пацієнтів, що отримали променеви терапію в області шиї, щитоподібної залози повинні виконуватися дослідження ТТГ, Т4 щорічно протягом невизначеного періоду після

лікування.<sup>116</sup> Гіпотиреоз може розвинутиися протягом першого року після лікування, і до двадцяти років пізніше.

*Клінічне обстеження щитовидної залози*

Існує підвищений ризик захворювання на рак щитовидної залози. Рекомендується щорічне обстеження щитовидної залози.

*Повний аналіз крові*

Ризик лейкемії та МДС максимальний від трьох до 12 років після лікування.<sup>117</sup> Таким чином, щорічно повинен виконуватися загальний аналіз крові.

*Рентгенограма грудної клітки*

Існує підвищений ризик розвитку раку легенів після хіміотерапії та променевої терапії при ЛХ.<sup>118, 119</sup> Куріння в цій групі населення значно збільшує ризик захворювання на рак легенів. Тому всіх пацієнтів необхідно заохочувати, щоб зупинити куріння.<sup>120</sup> Роль рутинної рентгенографії грудної є неясною і конкретні рекомендації дати не можна.

*Мамографія*

Існує підвищений ризик раку молочної залози у жінок, які раніше отримували опромінення зони середостіння або в комбінації з хіміотерапією. Більшість досліджень вказує на підвищений ризик для жінок, які перенесли променеву терапію у віці тридцяти років або молодше, хоча перевищення абсолютного ризику спостерігали і у літніх пацієнток.<sup>121, 122</sup> Підвищення ризику розвитку раку молочної залози є очевидним через десять років після лікування і цей ризик зберігається більше 25 років після встановлення діагнозу ЛХ.

Жінки повинні отримувати інформацію про потенційно підвищений ризик раку молочної залози.

Мамографічний скринінг повинен початися через десять років після лікування і проводиться щорічно в поєднанні з самообстеженням грудей.<sup>123</sup> Використання мамографії у жінок молодше тридцять років залишається спірним. Будь-які утворення грудей, що розвиваються у жінок, що раніше отримували променеву терапію повинні бути досліджені. Це може включати ультразвукове дослідження та біопсію.

*Хіміопрофілактика*

Не існує ніякої встановленої ролі хіміопрофілактики у відношенні раку молочної залози у пацієнтів цієї групи.<sup>124</sup>

### 11.17.8 Принципи лікування первинно-рефрактерних форм лімфоми Ходжкіна

Пацієнти, у яких зафіксовано прогресія захворювання під час хіміотерапії або прогресування захворювання протягом 60 днів після завершення індукційної терапії відносять до первинно-рефрактерних форм ЛХ.<sup>125</sup> Їх прогноз значно гірший і виживання при хіміотерапії в звичайних дозах менше 10% за десять років. Кращий шанс для довгострокового виживання у хворих з первинно-рефрактерною формою захворювання, якщо вони отримували високодозову хіміотерапію та аутологічну трансплантацію стовбурових клітин (АТСК)<sup>126</sup>, хоча виживаність поступається в порівнянні з виживаністю пацієнтів з рецидивом, який виник після досягнення повної ремісії. У дуже окремих випадках, променева терапія може допомогти досягти довгострокового виживання, але це найкраще може бути у поєднанні з високими дозами терапії і АТСК.

Настанова - первинно-рефрактерна лімфома Ходжкіна	Рівень доказовості	Посилання
Пацієнти з первинно-рефрактерною формою лімфоми	IV	126

Ходжкіна можуть бути виліковні високодозовою хіміотерапією з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин.		
---	--	--

### 11.17.9 Принципи лікування рецидиву лімфоми Ходжкіна

Швидкість розвитку рецидивів після первинного лікування ЛХ пов'язано з початковою стратегією лікування, стадією захворювання, і впливом інших прогностичних факторів. Рецидиви для ранніх стадій є найнижчими у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, і вище у пацієнтів, що лікувалися лише променевою терапією або хіміотерапією. Частоту рецидивів у пізніх стадіях захворювання найбільш точно можливо прогнозувати відповідно міжнародного прогностичного індексу. У зв'язку з труднощами оцінки залишкових мас і можливістю гістологічних змін або вірогідність розвитку НХЛ, рекомендується повторна біопсія, щоб підтвердити розвиток рецидиву перш ніж приступати до терапії порятунку. Вибір терапії порятунку залежить від початкової стратегії лікування, ступеню розвитку рецидиву, і часу, що минув від завершення первинного лікування.

#### Ключове положення

біопсія рекомендується для підтвердження рецидиву у всіх випадках.

#### *Рецидив після первинної променевої терапії*

Комбінована хіміотерапія без високих доз призводить до високої загальної десятирічної виживаності та високої безрецидивної виживаності.<sup>127, 128</sup> Це метод вибору для рецидивів після променевої терапії. Хіміотерапія за схемою ABVD рекомендується, якщо немає протипоказань до її використання. Якщо є локальний рецидив поза полем опромінювання, променева терапія консолідації на поля ураження при рецидиві захворювання може поліпшити виживання без прогресування.

#### *Рецидив після комбінованої хіміотерапії, пролікований стандартною хіміотерапією в рецидиві*

Прогноз для пацієнтів, у яких рецидив розвинувся після комбінованої хіміотерапії визначається в основному від тривалості першої ремісії. Пацієнти, у яких початкова ремісія після хіміотерапії була коротша одного року (ранній рецидив) мають прогноз не набагато гірший, ніж ті, у яких розвинувся пізній рецидив (рецидив після одного року)<sup>129,130</sup> у більшості потребують агресивної стратегії лікування.

### 11.17.10 Рецидив протягом одного року

*Рецидиви після первинної комбінованої хіміотерапії – роль високодозової хіміотерапії та трансплантації стовбурових клітин.*

Рецидив після комбінованої хіміотерапії повинен лікуватися з високодозовою хіміотерапією та трансплантацією стовбурових клітин АТСК).<sup>131-133</sup> Пацієнти, які реагувати на реіндукцію хіміотерапією другої лінії мають кращий прогноз. Використання високодозової хіміотерапії з АТСК в рандомізованих дослідженнях пов'язано з більш високим рівнем безрецидивної виживаності, ніж хіміотерапія в звичайних дозах.<sup>134, 135</sup>

Міслоаблативна аллогенна трансплантація поступається АТСК через високу смертність, пов'язану з процедурою і подальших ускладнень, пов'язаних з реакцією трансплантат проти господаря.<sup>136</sup>

#### *Рецидив після первинної комбінованої терапії – роль променевої терапії після АТСК*

Променева терапія на залишкові маси після високодозової терапії поліпшує виживаність без прогресії.<sup>137, 138</sup> Разом з тим незрозуміло, чи є суттєвий вплив на загальну виживаність.

#### *Якщо високодозова терапія протипоказана*

У пацієнтів, які достатньо придатні для лікувального підходу, рекомендується терапія порятунку з або без консолідувальної променевої терапії.<sup>139</sup>



**11.17.11 Рецидив після одного року*****Рецидив після первинної променевої терапії***

Рекомендується терапія порятунку, як і вище, якщо первинним лікуванням була променева терапія.<sup>127, 128</sup>

***Рецидив після комбінованої хіміотерапії***

Терапія порятунку з або без променевої терапії може бути рекомендована, якщо високодозова терапія абсолютно не протипоказана.<sup>135</sup> Високодозова терапія з використанням АТСК також покращує результати лікування в цих підгрупах<sup>135</sup> і, зокрема, може бути розглянута у групах високого ризику. Іншого вибору терапії порятунку для пацієнтів цієї категорії, якщо вони не отримували лікування високодозовою терапією з трансплантацією стовбурових клітин, не відомо.

***Променева терапія для локальних рецидивів***

У ретельно відібраних пацієнтів з обмеженим локальним рецидивом терапія може обмежуватися призначенням променевої терапії (з або без додаткової хіміотерапії), що може забезпечити довгострокове виживання до 50%.<sup>140,141</sup>

***Паліативна терапія у пацієнтів, у яких були декілька рецидивів***

Якщо лікувальні варіанти вичерпані, симптоми можуть реагувати на паліативну монохіміотерапію<sup>142</sup> або локалізовану променеву терапію (рівень III). Рекомендується набір в клінічні випробування.

***Коментар робочої групи:***

*Згідно з рекомендаціями NCCN 2012 року [48] вибір схеми комбінованої хіміотерапії другої лінії залежить від типу рецидиву і раніше застосованих лікарських засобів. Циторедукція перед проведенням ВДХТ може слугувати тестом на чутливість до препаратів в схемі ВДХТ. Надається попередження, що лікарські засоби мехлоретамін, прокарбазин, кармустин, мелфалан спричиняють негативний вплив на кількість та якість колекції стовбурових клітин периферичної крові. Ритуксимаб має призначатись при всіх схемах ВДХТ. При лікуванні пацієнтів з рефрактерними і рецидивними формами лімфоми Ходжкіна рекомендоване призначення наступних схем ПХТ:*

- Бендамустин в режимі монотерапії
- Брентуксимаб в режимі монотерапії
- ChIVPP (хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазин, преднізон),
- C-MOPP (циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізон),
- DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабін у високих дозах),
- ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, цитарабін і цисплатин у високих дозах),
- GCD (гемцитабін, карбоплатин, дексаметазон),
- GVD (гемцитабін, вінорельбін, доксорубіцин),
- ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид),
- IGEV (іфосфамід, гемцитабін, вінорельбін),
- Mini-BEAM (кармустин, цитарабін, етопозид, мелфалан),
- MINE (етопозид, іфосфамід, месна, мітоксантрон),
- VIM-D (етопозид, іфосфамід, мітоксантрон, дексаметазон).

*Водночас розробники рекомендацій NCCN зазначають, що хоча деякі нові схеми ПХТ (зокрема, GVD, IGEV, GCD) і показали високу ефективність при лікуванні пацієнтів з рефрактерними і рецидивними формами ЛХ, але рандомізовані контрольовані дослідження з їх застосування ще не проводились.*

*Щодо можливості застосування цих рекомендацій в Україні необхідно зауважити, що до складу деяких схем ПХТ включені лікарські засоби, для яких в Інструкціях для медичного застосування відсутні показання до застосування «лімфома Ходжкіна» (вінорельбін, гемцитабін, карбоплатин, мелфалан, цисплатин), і призначення відповідних схем ПХТ, що містять зазначені препарати, при лікуванні пацієнтів з лімфоною Ходжкіна не відповідає положенням статті 9 Закону України «Про лікарські засоби». Крім того, станом на 01.05.2013р. лікарський засіб брентуксимаб в Україні не зареєстрований.*

З метою обґрунтування вибору схем ПХТ при лікуванні пацієнтів з ЛХ робочою групою складено таблицю доказовості, що наведена в додатку 5, на основі аналізу даних щодо застосування різних режимів ПХТ за результатами досліджень, наведених в списку літератури розділу 11.

На підставі доказів, наведених в розділі 11 цієї адаптованої клінічної настанови, робоча група дійшла висновку, що схемами ПХТ першої лінії, які в Україні можуть бути призначені при лікуванні пацієнтів з ЛХ, є:

- ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) ± променева терапія,
- BEACOPP (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізон),
- COPP/ABVD (циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізолон, доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин),
- COPP-ABV (циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізолон, доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин),
- CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид, вінкристин, преднізон) ± ритуксимаб,
- CVP (циклофосфамід, вінкристин, преднізон) ± ритуксимаб,
- EPOCH (циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид, вінкристин, преднізон) ± ритуксимаб,
- ритуксимаб в режимі монотерапії.

При лікуванні пацієнтів з рефрактерними і рецидивними формами лімфоми Ходжкіна можуть призначатись наступні схеми ПХТ (схеми другої лінії):

- Бендамустин в режимі монотерапії
- CHIVPP (хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазин, преднізон),
- C-MOPP (циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізон),
- MINE (етопозид, іфосфамід, месна, мітоксантрон).

### 11.18 Список літератури

1. Australian Institute of Health and Welfare, Australasian Association of Cancer Registries. Cancer in Australia 2001. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2004.
2. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. J Exp Med 1996; 184: 1495-505.
3. Weiss LM. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. Curr Oncol Rep 2000; 2: 199-204.
4. Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. Semin Oncol 2000; 27: 480-8.
5. Alexander FE, Daniel CP, Armstrong AA et al. Case clustering, Epstein-Barr virus Reed-Sternberg cell status and herpes virus serology in Hodgkin's disease: results of a case-control study. Eur J Cancer 1995; 31A: 1479-86.
6. Shugart YY, Hemminki K, Vaitinen P, Kingman A, Dong C. A genetic study of Hodgkin's lymphoma: an estimate of heritability and anticipation based on the familial cancer database in Sweden. Hum Genet 2000; 106: 553-6.
7. Chan JK. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. Hematol Oncol 2001; 19: 129-50.
8. Mauch P, Tarbell N, Weinstein H et al. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. J Clin Oncol 1988; 6: 1576-83.
9. van Spronsen DJ, Vrints LW, Hofstra G, Crommelin MA, Coebergh JW, Breed WP. Disappearance of prognostic significance of histopathological grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease for unselected patients, 1972-92. Br J Haematol 1997; 96: 322-7.
10. Diehl V, Sextro M, Franklin J et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. J Clin Oncol 1999; 17: 776-83.

11. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res* 1971; 31: 1869-70.
12. Rosenberg SA, Kaplan HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1225-31.
13. Kaplan HS, Rosenberg SA. Extended-field radical radiotherapy in advanced Hodgkin's disease: short-term results of 2 randomized clinical trials. *Cancer Res* 1966; 26: 1268-76.
14. Barton M, Boyages J, Crennan E et al. Radiotherapy for early infradiaphragmatic Hodgkin's disease: the Australasian experience. *Radiother Oncol* 1996; 39: 1-7.
15. Kalkner KM, Enblad G, Gustavsson A et al. Infradiaphragmatic Hodgkin's disease: the Swedish National Care Programme experience. The Swedish Lymphoma Study Group. *Eur J Haematol* 1997; 59: 31-7.
16. Kaplan HS, Dorfman RF, Nelsen TS, Rosenberg SA. Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients. *Natl Cancer Inst Monogr* 1973; 36: 291-301.
17. Bessell EM, MacLennan KA, Toghil PJ, Ellis IO, Fletcher J, Dowling FD. Suprahyoid Hodgkin's disease stage IA. *Radiother Oncol* 1991; 22: 190-4.
18. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-6.
19. Ngan HY, Liang RH, Lam WK, Chan TK. Pulmonary toxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with bleomycin-containing combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 32: 407-9.
20. Smith LM, Mendenhall NP, Cicale MJ, Block ER, Carter RL, Million RR. Results of a prospective study evaluating the effects of mantle irradiation on pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 79-84.
21. Castellino RA, Blank N, Hoppe RT, Cho C. Hodgkin disease: contributions of chest CT in the initial staging evaluation. *Radiology* 1986; 160: 603-5.
22. Hopper KD, Diehl LF, Lesar M, Barnes M, Granger E, Baumann J. Hodgkin disease: clinical utility of CT in initial staging and treatment. *Radiology* 1988; 169: 17-22.
23. Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, Hiller E, Diehl V. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 403-9.
24. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S et al. Whole-body positron emission tomography using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; 81: 20-5.
25. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999; 10: 1181-4.
26. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266-73.
27. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 2002; 112: 262-8.
28. Macintyre EA, Vaughan HB, Linch DC, Vaughan HG, Jelliffe AM. The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1987; 39: 66-70.
29. Spector N, Nucci M, Oliveira De Morais JC et al. Clinical factors predictive of bone marrow involvement in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 171-6.

30. Abrahamsen AF, Jakobsen E, Langholm R, Abrahamsen JF, Kvaloy S, Nome O. Bone marrow examination in Hodgkin's disease. *Acta Oncol* 1992; 31: 41-2.
31. Hagemeister FB, Fesus SM, Lamki LM, Haynie TP. Role of the gallium scan in Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 65: 1090-6.
32. Salloum E, Brandt DS, Caride VJ et al. Gallium scans in the management of patients with Hodgkin's disease: a study of 101 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 518-27.
33. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2258-72.
34. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M et al. The EORTC treatment of early stages of Hodgkin's disease: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 197-210.
35. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bergsagel DE et al. Prognostic groups for management of localized Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3: 393-401.
36. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 630-7.
37. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14.
38. Bonadonna G. Modern treatment of malignant lymphomas: a multidisciplinary approach? The Kaplan Memorial Lecture. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2: 5-16.
39. Hoppe RT. Hodgkin's disease: a model for interdisciplinary cancer management: 2002 Janeway lecture. *Cancer J* 2002; 8: 425-31.
40. Clough KB, Goffinet F, Labib A et al. Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. *Cancer* 1996; 77: 2638-45.
41. Hadar H, Loven D, Herskovitz P, Bairey O, Yagoda A, Levavi H. An evaluation of lateral and medial transposition of the ovaries out of radiation fields. *Cancer* 1994; 74: 774-9.
42. Howard FM. Laparoscopic lateral ovarian transposition before radiation treatment of Hodgkin disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 601-4.
43. Classe JM, Mahe M, Moreau P et al. Ovarian transposition by laparoscopy before radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83: 1420-4.
44. Yahalom J. Changing role and decreasing size: current trends in radiotherapy for Hodgkin's disease. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 415-23.
45. Brincker H, Bentzen SM. A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994; 30: 227-30.
46. Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M et al. Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2275-87.
47. Duhmke E, Diehl V, Loeffler M et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 305-10.
48. Rosenberg SA, Kaplan HS. The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 5-22.
49. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1: 79-83.
50. Amies C, Rose A, Metcalfe P, Barton M. Multicentre dosimetry study of mantle treatment in Australia and New Zealand. *Radiother Oncol* 1996; 40: 171-80.

51. Barton MB, Rose A, Lonergan D, Thornton D, O'Brien P, Trotter G. Mantle planning: report of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group film survey and consensus guidelines. *Australas Radiol* 2000; 44: 433-8.
52. Kirsner SM, Kudchadker RJ, Prado KL, Ha CS, Wilder RB, Cox JD. Clinical implications of incorporating heterogeneity corrections in mantle field irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1135-42.
53. Cantwell JP, Renner WD, O'Connor TP, Bermudez NM. A dosimetric comparison of three compensator design methods for the mantle field. *Med Dosim* 1989; 14: 257-63.
54. DeVita VT, Jr., Lewis BJ, Rozenzweig M, Muggia FM. The chemotherapy of Hodgkin's disease: past experiences and future directions. *Cancer* 1978; 42: 979-90.
55. DeVita VT, Jr. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease: The 10th David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer* 1981; 47: 1-13.
56. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981; 71: 552-6.
57. Tester WJ, Kinsella TJ, Waller B et al. Second malignant neoplasms complicating Hodgkin's disease: the National Cancer Institute experience. *J Clin Oncol* 1984; 2: 762-9.
58. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 1986; 104: 739-46.
59. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A, Viviani S, Bonfante V, Banfi A. Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience with MOPP and ABVD. *Recent Results Cancer Res* 1989; 117: 169-74.
60. Hirsch A, Vander EN, Straus DJ et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1297-305.
61. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A et al. Alternating versus hybrid MOPP-ABVD in Hodgkin's disease: the Milan experience. *Ann Oncol* 1991; 2 Suppl 2: 55-62.
62. Hancock BW, Vaughan HG, Vaughan HB, Linch DC, Anderson L, MacLennan KA. Hybrid LOPP/EVA is not better than LOPP alternating with EVAP: a prematurely terminated British National Lymphoma Investigation randomized trial. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2: 117-20.
63. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 607-14.
64. Canellos GP. Is ABVD the standard regimen for Hodgkin's disease based on randomized CALGB comparison of MOPP, ABVD and MOPP alternating with ABVD? *Leukemia* 1996; 10 Suppl 2: s68.
65. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1998; 9 Suppl 5: 67-71.
66. Chisesi T, Federico M, Levis A et al. ABVD versus stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1: 102-6.
67. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989; 73: 47-56.
68. Shore T, Nelson N, Weirnerman B. A meta-analysis of stages I and II Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 65: 1155-60.
69. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23

- randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 830-43.
70. Rueda A, Alba E, Ribelles N, Sevilla I, Ruiz I, Miramon J. Six cycles of ABVD in the treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma: a pilot study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1118-22.
71. Bodis S, Henry-Amar M, Bosq J et al. Late relapse in early-stage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and Treatment of Cancer protocols. *J Clin Oncol* 1993; 11: 225-32.
72. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL et al. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 906-17.
73. Raemaekers J, Kluin-Nelemans H, Teodorovic I et al. The achievements of the EORTC Lymphoma Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 4: S107-S113.
74. Engert A, Schiller P, Josting A et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601-8.
75. Noordijk EM, Carde P, Mandard AM et al. Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2: 107-12.
76. Cosset JM, Ferme C, Noordijk EM, Dubray BM, Thirion P, Henry-Amar M. Combined Modality Treatment for Poor Prognosis Stages I and II Hodgkin's Disease. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 185-95.
77. Laskar S, Gupta T, Vimal S et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol* 2004; 22: 62-8.
78. DeVita VT, Jr., Simon RM, Hubbard SM et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980; 92: 587-95.
79. Stein RS, Golomb HM, Diggs CH et al. Anatomic substages of stage III-A Hodgkin's disease. A collaborative study. *Ann Intern Med* 1980; 92: 159-65.
80. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95.
81. Khanna R, Moss DJ, Burrows SR. Vaccine strategies against Epstein-Barr virus-associated diseases: lessons from studies on cytotoxic T-cell-mediated immune regulation. *Immunol Rev* 1999; 170: 49-64.
82. Carella AM. Stem Cell Transplantation for Hodgkin's Disease: A Review of the Literature. *Clin Lymphoma* 2002; 2: 212-21.
83. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 903-12.
84. Raemaekers J, Burgers M, Henry-Amar M et al. Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABV chemotherapy have excellent prognosis after additional involved-field radiotherapy: interim results from the ongoing EORTC-LCG and GPMC phase III trial. The EORTC Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol* 1997; 8 Suppl 1: 111-4.
85. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2396-406.

86. Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J* 2002; 8: 377-83.
87. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G et al. Clinical presentation and outcome in lymphocytopredominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3060-6.
88. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Bergsagel DE, Chua T. Radiation therapy in clinical stage I and II Hodgkin's disease. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1841-6.
89. Wirth A, Chao M, Corry J et al. Mantle irradiation alone for clinical stage I-II Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors in 261 patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 230-40.
90. Murphy SB, Morgan ER, Katzenstein HM, Kletzel M. Results of little or no treatment for lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 684-7.
91. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection--a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2948-52.
92. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285-9.
93. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992; 65: 114-7.
94. Nisce LZ, Tome MA, He S, Lee BJ, III, Kutcher GJ. Management of coexisting Hodgkin's disease and pregnancy. *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 146-51.
95. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 95: 669-75.
96. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 623-32.
97. Adelstein SJ. Administered radionuclides in pregnancy. *Teratology* 1999; 59: 236-9.
98. Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA-IIA Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 407-12.
99. Mazonakis M, Varveris H, Fasoulaki M, Damilakis J. Radiotherapy of Hodgkin's disease in early pregnancy: embryo dose measurements. *Radiother Oncol* 2003; 66: 333-9.
100. Nordlund JJ, DeVita VT, Cabbone PP. Severe vinblastine-induced leukopenia during late pregnancy with delivery of a normal infant. *Ann Intern Med* 1968; 69: 581-2.
101. Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 657-66.
102. Jones RT, Weinerman BH. MOPP (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone) given during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 477-8.
103. Clarke CA, Glaser SL, Prehn AW. Age-specific survival after Hodgkin's disease in a population-based cohort (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 803-12.
104. Walker A, Schoenfeld ER, Lowman JT, Mettlin CJ, MacMillan J, Grufferman S. Survival of the older patient compared with the younger patient with Hodgkin's disease. Influence of histologic type, staging, and treatment. *Cancer* 1990; 65: 1635-40.
105. Forsyth PD, Bessell EM, Moloney AJ, Leach IH, Davies JM, Fletcher J. Hodgkin's disease in patients older than 70 years of age: a registry-based analysis. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1638-42.
106. Kim HK, Silver B, Li S, Neuberg D, Mauch P. Hodgkin's disease in elderly patients (> or =60): clinical outcome and treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 556-60.

107. Radford JA, Crowther D, Rohatiner AZ et al. Results of a randomized trial comparing MVPP chemotherapy with a hybrid regimen, ChlVPP/EVA, in the initial treatment of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2379-85.
108. Hagemeister FB, Purugganan R, Podoloff DA et al. The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2: 59-63.
109. Front D, Bar-Shalom R, Mor M et al. Hodgkin disease: prediction of outcome with 67 Gascintigraphy after one cycle of chemotherapy. *Radiology* 1999; 210: 487-91.
110. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94: 429-33.
111. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001; 98: 2930-4.
112. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1991; 114: 361-5.
113. Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1123-30.
114. Dores GM, Metayer C, Curtis RE et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3484-94.
115. Ng AK, Bernardo MP, Weller E et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2101-8.
116. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 599-605.
117. van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Hagenbeek A et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 312-25.
118. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-92.
119. van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Stovall M et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1530-7.
120. van Leeuwen FE, Klokmann WJ. Re: Smoking, treatment for Hodgkin's disease, and subsequent lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 209.
121. Travis LB, Hill DA, Dores GM et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290: 465-75.
122. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 25-31.
123. Diller L, Medeiros NC, Shaffer K et al. Breast cancer screening in women previously treated for Hodgkin's disease: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2085-91.
124. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 291-302.
125. Horning SJ. Primary refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9 Suppl 5: S97-101.
126. Josting A, Reiser M, Rueffer U, Salzberger B, Diehl V, Engert A. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 2000; 18: 332-9.



127. Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1997; 33: 848-53.
128. Specht L, Horwich A, Ashley S. Salvage of relapse of patients with Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone. A report from the international database on Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 805-11.
129. Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L, Arcediano A, Lahuerta J, Bartolome A, Cortes-Funes H. Favorable prognosis after late relapse of Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83: 560-5.
130. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-6.
131. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4314-21.
132. Glossmann JP, Josting A, Pfistner B, Paulus U, Engert A. A randomized trial of chemotherapy with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) plus peripheral stem cell transplantation (PBSCT) vs single-agent high-dose chemotherapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease (HD-R2). *Ann Hematol* 2002; 81: 424-9.
133. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997; 89: 801-13.
134. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-4.
135. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-71.
136. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1291-6.
137. Mundt AJ, Sibley G, Williams S, Hallahan D, Nautiyal J, Weichselbaum RR. Patterns of failure following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 261-70.
138. Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: the impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 3-12.
139. Longo DL, Duffey PL, Young RC et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992; 10: 210-8.
140. Fox KA, Lippman SM, Cassady JR, Heusinkveld RS, Miller TP. Radiation therapy salvage of Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *J Clin Oncol* 1987; 5: 38-45.
141. Roach M3, Kapp DS, Rosenberg SA, Hoppe RT. Radiotherapy with curative intent: an option in selected patients relapsing after chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 550-5.
142. Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol* 1998; 16: 584-8.

## РОЗДІЛ 12 ІНДОЛЕНТНІ ЛІМФОМИ

### 12.1 Вступ

Поняття змінилися із впровадженням класифікації ВООЗ. Хоча найбільш поширеною формою “індолентних” лімфом в цій класифікації залишається фолікулярна лімфома, у багатьох інших видів чітко вперше визначені окремі клінікопатологічні особливості (наприклад, лімфома маргінальної зони селезінки).

Більшість цих видів зустрічаються надзвичайно рідко. Досліджень на основі даної класифікації проведено ще надзвичайно мало. Основною проблемою створення методичних рекомендацій для цієї нозології є рецидивуюча природа цієї групи лімфом. Загальна виживаність хворих залежить від початкової терапії, яка використовувалась і подальшої терапії рецидиву захворювання.

Мета лікування полягає у досягненні максимальної загальної виживаності пацієнтів, збереженні якості життя і уникнення, пов'язаних з лікуванням, захворювань. Однак, важко продемонструвати вплив на ці кінцеві точки дослідження в одному клінічному дослідженні. Це пов'язано з тривалим перебігом цих порушень, наслідками лікування, і конкуруючими причинами смерті у пацієнтів похилого віку.

Результати кількох досліджень показали вплив на загальну виживаність. Існує доказ, що в даний час із впровадженням нових підходів до терапії були суттєво покращені результати лікування і відмічалось поліпшення загальної виживаності протягом десятиліття.<sup>1</sup> Не до кінця зрозуміло, які саме складові терапії призвели до цього поліпшення виживаності.

І навпаки, в інститутах, де тактика лікування залишилася незмінною і використовувалась терапія на основі алкілюючих агентів, такого поліпшення виживаності не відмічалось і перебіг захворювання не змінився з часом, отже сама по собі підтримуюча терапія не пояснює дані поліпшення<sup>2</sup>. Саме тому, надійна ‘сукупність кінцевих точок досліджень’ іноді використовується для створення рекомендацій з лікування. Вони включають загальну відповідь, повну ремісію, і “молекулярну” повну ремісію. Дані рекомендації були засновані на цих точках, а дані, що підтверджують їх достовірність, були узагальнені.

Теми, що включені у цей розділ:

- фолікулярна лімфома (типи 1 і 2)
- лімфома з малих лімфоцитів
- екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони
- нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони
- лімфоплазмоцитарна лімфома (макроглобуліємія Вальденстрема)
- лімфома маргінальної зони селезінки

### 12.2 Епідеміологія

Хоча є значні відмінності в абсолютній та відносній частоті даної групи лімфом у різних географічних регіонах<sup>3</sup>, відносна частка цієї групи НХЛ, що входять в кожний з цих видів у західному суспільстві, згідно з оцінками, складає<sup>4</sup>:

- фолікулярна лімфома - 22%
- лімфома з малих лімфоцитів - 7%
- екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони - 8%
- нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони - 2%
- лімфоплазмоцитарна лімфома (макроглобуліємія Вальденстрема) - 1%
- лімфома маргінальної зони селезінки - <1%

#### **Коментар робочої групи:**

*В Україні захворюваність на лімфоми зростає. За даними Національного канцер-реєстру України в 2010 р. було діагностовано 2396 нових випадків захворювання на НХЛ (1257 чоловіків та 1139 жінок). Кількість пацієнтів з неходжкінської лімфомою, які перебували на обліку в Національному канцер-реєстрі України на кінець 2011 р., становила 12520. Кількість зареєстрованих летальних випадків від неходжкінської лімфоми 2010 р. склала 1239. [1]*

### 12.3 Стадіювання

Окрім досліджень, спрямованих на вивчення перебігу і клінічних даних, процес стадіювання включає:

- комп'ютерну томографію органів грудної клітини / черевної порожнини/ малого тазу
- загальний аналіз крові і проточна цитометрія за умови наявності лімфоцитозу або морфологічно патологічних лімфоцитів, проба Кумбса
- аспірація або біопсія кісткового мозку, з мінімальною загальною довжиною зразка 2,0 см і щонайменше чотирма гістологічними зрізами<sup>5,6</sup>
- біохімічний аналіз крові, у тому числі визначення сечової кислоти, ЛДГ, β2-мікроглобуліну і білку сироватки крові методом електрофорезу.

В особливих випадках можуть бути використані інші дослідження, такі як серологічний тест для виявлення гепатиту С у пацієнтів з лімфомаю маргінальної зони селезінки<sup>7</sup>.

У хворих з фолікулярною лімфомаю, за умови, що “молекулярна ремісія” є терапевтичною метою, необхідно обов'язково встановити наявність конкретних молекулярних маркерів захворювання при обстеженні матеріалу біопсії, крові та кісткового мозку пацієнта ще до початку терапії, наприклад, BCL-2 (див. розділ 7).

#### **Коментар робочої групи:**

*В Україні на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови визначення стану «молекулярної ремісії» можливо в обмеженій кількості випадків у зв'язку з недостатньою кількістю центрів, оснащених устаткуванням для визначення даного стану.*

### 12.4 Фолікулярна лімфома

#### Підсумок клініко-патологічних особливостей

Клініка	Частіше дорослі старше 20 років. Часто зустрічається ураження селезінки, кісткового мозку за відсутності симптомів. Рідко зустрічається в педіатрії, такі варіанти часто локалізовані.
Морфологія	<p>У більшості випадків принаймні частково фолікулярної:</p> <p>&gt; 75% фолікулярна - “фолікулярна”</p> <p>25-75% фолікулярна - “фолікулярна та дифузна”</p> <p>&lt;25% фолікулярна - “частково фолікулярна”</p> <p>Дифузні області можуть бути склеротичними. Цитологія: маленькі та великі розщеплені клітини (центроцити)</p> <p>і великі нерозщеплені клітини (центробласти)</p> <p>Тип 1: 0–5 центробластів в полі зору</p> <p>Тип 2: 5–15 центробластів в полі зору</p> <p>Тип 3: &gt;15 центробластів в полі зору</p> <p>Тип 3a: центробласти присутні</p> <p>Тип 3b: солідні поля центробластів</p> <p><i>Варіанти:</i></p> <p>i. Чисто дифузна (тільки рівень 1 і 2)</p> <p>ii. Шкірна</p> <p>iii. Маргінальна зона диференціація (10%).</p> <p>vi. Фолікулярна лімфома з плазмоцитарною диференціацією.</p>

	vii. Дитячі випадках зазвичай тип 2 або 3 Будь-який компонент дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми, вказується окремо
Імунофенотип	SIg + (іноді Sig+), bcl-2 +, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, bcl-6+, CD5-, CD43-, CD21+, CD23+, CD35+ FDC meshworks outline follicles. Рідкісні педіатричні випадки зазвичай bcl-6+, CD10+ але bcl-2 негативний.
Цитогенетика	t(14;18)(q32;q21) (BCL2) (за винятком випадків захворювання у дітей) Варіанти: t(2;18)(p12;q21) Додаткові аномалії, в тому числі 17p13 (TP53 ген)

#### 12.4.1 Фолікулярна лімфома, тип 1 і 2 (“індолентна”)

##### Локалізовані форми (стадія I та II)

##### Ретельне стадіювання

Хворі зі стадіями I-III для яких планується променева терапія повинні проходити ПЕТ або сканування з талієм, оскільки у 70% пацієнтів часто виявляється більш розповсюджена стадія<sup>8,9</sup>. Сканування с талієм менш чутливе<sup>9</sup>. Біопсія кісткового мозку має надзвичайно велике значення, і іноді слід або повторювати біопсію або проводити подальші дослідження матеріалу первинної біопсії з метою виключення мінімальної лейкемізації<sup>5,6</sup>.

##### Коментар робочої групи:

В Україні на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови діагностика з використанням талію не проводиться.

Настанови – індолентні лімфоми – стадіювання перед початком променевої терапії	Рівень доказовості	Посилання
До початку променевої терапії пацієнти з “індолентними” лімфомами клінічною стадією I-III, підлягають функціональній візуалізації методом ПЕТ або сканування з талієм.	III	8, 9
До початку променевої терапії пацієнти з “індолентними” лімфомами клінічною стадією I-III, необхідне ретельне вивчення кількох зрізів біопсійних зразків кісткового мозку $\geq$ 2,0 см в довжину.	III	5, 6

##### Променева терапія на уражені зони.

Згідно результатів досліджень, за допомогою проведення променевої терапії на залучені зони можливо отримати довгостроковий контроль над хворобою у 40-50% пацієнтів з I-II стадією захворювання<sup>10-12</sup>. У більшість з цих досліджень були включені різні типи індолентних лімфом. Отримані результати наведені в таблиці 12.1.

Використовують дози опромінення від 20 Гр до 50 Гр. Існують непереконливі дані, щодо зв'язку між відповіддю на променеву терапію та дозами до 30–36 Гр<sup>13</sup>. Дози <30 Гр пов'язані з більшою частотою місцевих рецидивів<sup>14</sup>. Отримані дані, що для пацієнтів з пухлинною масою  $\geq$  3 см в діаметрі, дози 30-36 Гр і більше ефективні з точки зору локального контролю в порівнянні

з дозами <30 Гр<sup>15</sup>, але з тенденцією до більш пізньої місцевої токсичності з більш широким діапазоном доз опромінення<sup>15</sup>. На сьогодні доведено, що доза більше 40 Гр є надмірною. Рекомендована доза складає 30-36 Гр, вища доза для ділянок  $\geq 3$  см в діаметрі. Залишаються суперечливим питанням полів і доз променевої терапії. Існує кілька доказів того, що більший об'єм променевої терапії попереджує розвиток рецидиву, однак вплив на тривалість виживаності поки залишається невідомим<sup>10,15</sup>. Частково це пояснюється більш високою частотою розвитку інших злоякісних новоутворень<sup>16</sup>. Таким чином, рекомендований об'єм променевої терапії – це променева терапія на уражені зони з або без інтактних груп сусідніх лімфатичних вузлів. У визначенні «зон уражень» можуть бути певні відмінності<sup>17</sup>.

Дуже рідко фолікулярна лімфома зустрічається у дитячому віці та має різні молекулярні та патологічні особливості, як правило, характеризується відсутністю мутацій у гені *bcl-2*<sup>18,19</sup>. Дитячі форми захворювання мають інший перебіг. Це, як правило, локалізовані форми з індолентним клінічним перебігом і помірною частотою місцевих рецидивів або прогресування після адекватного місцевого видалення<sup>20</sup>. Для дітей з більш розповсюдженими стадіями захворювання або локально персистуючим захворюванням після діагностичної біопсії, немає чітких рекомендацій. Встановлено, що локальне опромінення у поєднанні з хіміотерапією є ефективною опцією. При призначенні спеціального лікування необхідно враховувати можливість розвитку пізньої токсичності.

На противагу, для групи пацієнтів дорослого віку з I стадією захворювання, яким повністю видалили вогнище в процесі діагностичної біопсії, неминуче виникає локальний або віддалений рецидив при відсутності додаткової терапії, хоча цей рецидив може розвиватися і не одразу з медіаною часу до рецидиву ~ п'ять років<sup>21</sup>. Не існує доказів того, що у даної групи пацієнтів послідує повне хірургічне висічення дозволяє досягти ремісії.

Беручи до уваги лікувальний потенціал та низький рівень токсичності при обмеженні дози до 30-36 Гр на залучені ділянки, променева терапія повинна бути мінімальним обсягом лікування. Виняток складають пацієнти з повним хірургічним висіченням пухлини і тривалістю життя менше, ніж п'ять років у зв'язку з супутньою патологією чи похилим віком. У таких випадках спостереження без подальшої терапії є розумною альтернативою.

**Табл. 12.1 Оpubліковані дослідження пацієнтів з лімфою I-Шт, які отримали променевоу терапію на уражені ділянки**

	Кількість пацієнтів (% стадія II)	Медіана вік років (діапазон)	Гістологія (число пацієнтів)	Доза опромінення (Гр)	10-років результати (%) DFS OS	Коментарі
BNLI (Kelsey et al. 1994) <sup>22</sup>	82 (57)	60 (30–80)	FSC (46), FM (19), FL (4), DSL (10)	черевна порожнина =25 в іншому місці =35	28 52	Проспективне рандомізоване дослідження променевої терапії 1974–81, виключаючи абдомінальне ураження
BNLI (Vaughan Hudson et al. 1994) <sup>23</sup>	208 (0)	59 (31–86)	FSC (81), FM (72), FL (10), DSL (27), DSC (18)	рекомендовано 35	47 64	Ретроспективний, багаточентрове 1974 -91, тільки I стадія
PMH, Toronto (Gospodarowicz et al. 1984) <sup>24</sup>	190 (45)	56 (18–87)	Всі фолікулярні	Середній 30 Діапазон 20-35	53в 58в 12р 12р	Ретроспективний аналіз 1967-78, стадії I / II нодулярна гістологія

Stanford University (MacManus & Hoppe 1996) <sup>10</sup>	177 (58)	52 (22-83)	FSC(101) FM (76)	35-50 Найбільш ≤ 44	44 64	Ретроспективний, 1961-94, включає в себе 45 з лапаротомією і 32 з тотальним-вузловим опроміненням
MDACC, Houston (Wilder et al. 2001) <sup>15</sup>	80 (59)	54 (24-81)	FSC (50), FM (30)	Середній 40 Діапазон 26-50	41в 43в 15р 15р	Ретроспективний, 1960-88, включає в себе 23 з діагностичною лапаротомією, 37% отримали розширені поля випромінювання
Royal Marsden (Pendlebury et al. 1995) <sup>25</sup>	58 (31)	55 (21-82)	FSC (37), FM (12), DSL (9)	Середній 40 Діапазон 30-54	43 79	Ретроспективний, 1970-89 включає в себе 27% з ультразвуковою діагностикою черевної порожнини, і 23 % отримали розширені поля випромінювання

FSL = дрібноклітинна лімфома з розщепленими ядрами, DSL = дифузна з малих лімфоцитів, DFS = безрецидивна виживаність, OS = загальна виживаність, BNLI = British National Lymphoma Investigation, PMH = Princess Margaret Hospital, MDACC = MD Anderson Cancer Center

Настанови – індолентні лімфоми – оптимальне лікування	Рівень доказовості	Посилання
Лікування дорослих хворих з клінічною стадією I або II «індолентної» фолікулярної лімфоми повинно включати променево терапію на уражені зони в дозі 30-36 Гр.	III	12
Пацієнти зі стадією I індолентної «фолікулярної» лімфоми у яких без сумнівів не залишиться вогнищ ураження після діагностичної біопсії та мають очікувану тривалість життя менш 5 років, можуть знаходитись під спостереженням без подальшої терапії.	V	21
Комбіноване лікування з променевою терапією на уражені зони та хіміотерапії на основі алкілюючих агентів є вибором терапії для дорослих пацієнтів з клінічною стадією I або II «індолентної» фолікулярної лімфоми	III	26

*Додавання хіміотерапії до променевої терапії на уражені зони.*

Були проведені дослідження III фази, які вивчали переваги додавання хіміотерапії до локального опромінення у пацієнтів з I-II стадією хвороби. За винятком дослідження BNLI з низькою дозою орального хлорамбуцилу <sup>22</sup>, ці випробування із сумнівною достовірністю та обмеженою потужністю для виявлення відмінності в результатах <sup>27-31</sup>.

**Табл. 12.2 Результати рандомізованих досліджень поєднання променевої та хіміотерапії при індолентних лімфомах**

Центр	Рік	Кількість пацієнтів в кожній лінії	Хіміотерапія	FFR/RFS	Вживаність	Коментарі
Finsen Institute Denmark (Nissen et al. 198329)	1983	11 6 ПТ + КТ	Тільки ПТ CVP+S	-	-	Включає DSL Вживаність і FFR однакові у обох лініях
BNLI (Kelsey et al. 199422)	1994	82 тільки ПТ 66 ПТ+КТ	Chl	37% <sup>''</sup> @10p 43% @ 10p	52% @ 10p 42% @ 10p	Включає DSL та FLC
EORTC* (Carde et al. 198427)	1984	28	CVP	67% 5y RFS 92% 5y RFS	100% @ 5y 100% @ 5y	Тільки фолікулярні лімфоми
Instituto Nazionale Tumori, Milan (Monfardini et al. 198028)	1980	11 тільки ПТ 15 ПТ+КТ	CVP	54.6 5y RFS 63% 5y RFS	61.6 @ 5y 93.3 @ 5y	Тільки фолікулярні лімфоми
MSKCC (Yahalom 1993 et al. 31)	1993	10 тільки ПТ 6 ПТ+КТ	CHOP	54% 10y RFS 83% 10y RFS	- -	Включає DSL. Немає різниці у виживаності

\* Пацієнти з I стадією. ПТ = опромінення, КТ = хіміотерапія, Chl = хлорамбуцил, CVP = циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон, CHOP = циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізолон, FFR = вільна від рецидиву, RFS = безрецидивна виживаність, DSL = дифузна лімфома з малих лімфоцитів, FLC = follicular large cell, BNLI = British National Lymphoma Investigation, EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Centre.

Дані II фази, згідно з якими відсоток пацієнтів з тривалим контролем над хворобою може зрости до 65-70% при додаванні хіміотерапії на основі алкілюючих агентів (CVP або CHOP)<sup>26</sup>. Це стало основою для австралійських TROG/ALLG досліджень щодо оцінки ефективності променевої терапії з або без шести циклів хіміотерапії за схемою CVP. Поза клінічними дослідженнями, можливе використання або лише променевої терапії або у поєднанні з хіміотерапією, в залежності від віку пацієнта, супутніх захворювань і бажання хворого.

Немає доказів щодо використання тільки хіміотерапії, окрім як з паліативною метою. Такий підхід не рекомендується при можливості проведення променевої терапії, за винятком пацієнтів з важкою супутньою патологією. Проведено два дослідження щодо спостереження за хворими з I-II стадіями захворювання<sup>26,32</sup>. Встановлено, що частота локальних рецидивів низька, а загальна виживаність деяких з цих пацієнтів досить висока без будь-яких втручань. Однак, немає жодних доказів щодо тривалої безрецидивної виживаності таких хворих. Тому дана опція не є методом вибору для пацієнтів, яким можливо проведення променевої терапії.

*Рецидив після I-II стадії захворювання*

У пацієнтів з I-II стадіями захворювання з рецидивом після променевої або комбінованої терапії прогноз сприятливий і десятирічна виживаність складає 35%<sup>33</sup> і 46%<sup>26</sup> відповідно. Якщо захворювання обмежується стадіями I-II при рецидиві, променева терапія може бути використана повторно з медіаною виживаності від ~ шести років<sup>33</sup>. При більш розповсюдженішому процесі необхідна терапія, що застосовується при пізніх стадіях фолікулярної лімфоми.

### **Стадія III**

#### *Крупнопольна променева терапія*

Пацієнтів з III та IV стадіями індолентних лімфом розглядають як одну групу. Така форма вважається невиліковною. Вибір терапії є суперечливим питанням для підгрупи пацієнтів з встановленою III стадією захворювання, навіть після ретельної діагностики, що включає біопсію кісткового мозку і функціональну візуалізацію (див. вище). Проведено декілька досліджень крупнопольної променевої терапії для пацієнтів з III стадією індолентних лімфом. Згідно з оригінальною статтею Stanford<sup>34</sup> 61 пацієнт з дрібноклітинною лімфомою з розщепленими ядрами чи змішаною фолікулярною лімфомою отримав тотальну чи субтотальну променеву терапію на лімфатичні вузли до 40 Гр. На додаток до променевої терапії, 13 пацієнтів отримали хіміотерапію за схемою CVP і ще п'ять пацієнтів отримали повне опромінення всього тіла зі збільшенням дози на місця відомих уражень. Для групи в цілому, актуальна виживаність через п'ять, десять і п'ятнадцять років склала 78%, 50% і 37% відповідно. У 40% пацієнтів впродовж 10 років не відмічалось рецидивів. Це нещодавно оновлені дані, які підтверджують, що значна частина пацієнтів досягає довгострокової ремісії і, ймовірно, одержане покращення показника виживаності пов'язане з крупнопольними опроміненням<sup>35</sup>. Jacobs та співавтори<sup>36</sup> повідомили про 34 пацієнти з III стадією фолікулярної лімфоми які отримали повне центральне лімфатичне опромінення в дозі 20-30 Гр, з загальною виживаністю та безрецидивною виживаністю через п'ятнадцять років 28% і 40% відповідно. McLaughlin та спів.<sup>37</sup> повідомили, що семирічна виживаність складає 52%, а безрецидивна виживаність – 52% у 74 пацієнтів, що отримали крупнопольну променеву терапію та хіміотерапію. Дані показники значно не відрізнялися від аналогічних показників при використанні лише променевої терапії.

Більш тривалий період спостереження у цих дослідженнях необхідний для визначення чи дозволяє крупнопольна променева терапія досягати клінічної ремісії (наприклад, “вилікування”) для значної частини пацієнтів і чи відмічаються рецидиви через 10-15 років, що і визначає агресивний або індолентний перебіг хвороби. Проведення повного опромінення лімфатичної системи повинно розглядатися для молодих потенційно виліковних пацієнтів зі стадією III. Згідно результатів рандомізованого дослідження, у якому порівнювали ефективність повного опромінення лімфатичної системи з інтенсивною хіміотерапією (12 циклів змінного CHOD-Vleo/ESHAP/NOPP) у пацієнтів зі стадією I-III фолікулярної НХЛ не виявили будь-яких відмінностей в безрецидивній або загальній виживаності, але термін спостереження склав 71 місяць.<sup>38</sup>

При плануванні крупнопольного опромінення необхідно звернути увагу на забір та зберігання аутологічних кровотворних клітин-попередників напередодні опромінення тазу, оскільки після променевої терапії не можливо буде зібрати достатньої кількості клітин-попередників за умови розвитку рецидиву і необхідності у високодозовій хіміотерапії.

<b>Настанова - опромінення - кровотворні клітини-попередники</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Крупнопольна променева терапія всієї лімфатичної системи повинна розглядатись для пацієнтів з III стадією захворювання після ретельної та повної діагностики.	III	35

#### **Ключове положення**

Збір та зберігання аутологічних кровотворних клітин-попередників повинні здійснюватись до початку променевої терапії на кістки тазу



Якщо крупнопольне опромінення не використовується, лікування пацієнтів з III стадією повинно проходити, як описано нижче (IV стадія захворювання).

#### Стадія 4

Остання велика міжнародна група визначила клінічні параметри, що є незалежними факторами прогнозу довгострокового результату у хворих на фолікулярних лімфом. Міжнародний прогностичний індекс (FLIPI) для фолікулярної лімфоми заснований на аналізі більш ніж 4000 пацієнтів<sup>39</sup>. Із меншою загальною виживаністю на момент діагностики були пов'язані наступні фактори:

- вік  $\geq 60$  років
- гемоглобін  $\leq 12$  г / дл
- III або IV стадії хвороби за Ann Arbor
- залучення у патологічний процес  $\geq 5$  лімфатичних ділянок.

На основі цих чотирьох факторів розподіл пацієнтів і їх 5 - та 10-річної виживаності склав:

- 0-1 ризик фактор (36 %) пацієнтів: 5-річна виживаність= 91% 10-річна виживаність= 71%
- 2 ризик фактори (37 %) пацієнтів: 5-річна виживаність= 78% 10-річна виживаність= 51%
- $\geq 3$  ризик факторів (27 %) пацієнтів: 5-річна виживаність= 53% 10-річна виживаність= 27%

Ці параметри повинні бути проаналізовані і записані на момент постановки діагнозу у всіх пацієнтів для оцінки прогнозу. Дана прогностична модель краще у пацієнтів з фолікулярною лімфою, ніж інші прогностичні моделі і є рекомендованою прогностичною системою.

Настанова – індолентні лімфоми обчислення FLIPI	Рівень доказовості	Посилання
На момент встановлення діагнозу, фактори, що складають міжнародний прогностичний індекс (FLIPI) для фолікулярної лімфоми повинні бути зареєстровані у всіх пацієнтів.	IV	39

#### “Спостереження та очікування” у порівнянні з негайним початком лікування

У цілому, підхід до пацієнтів з IV стадією хвороби визначається наявністю або відсутністю симптомів лімфоми, віком, загальним станом і бажанням конкретного пацієнта. Доступні доказові бази підтримують два підходи до лікування: (1) утримання від лікування до розвитку симптомів, а потім застосування неагресивної терапії, або (2) початкове лікування з використанням оптимально ефективної протилімфомної терапії, навіть якщо це асоційовано з ускладненнями, має за мету вплинути на перебіг захворювання і потенційно на загальну виживаність пацієнтів.

#### Ключове положення

Всім пацієнтам з симптомами захворювання на пізніх стадіях фолікулярної лімфоми повинно бути запропоновано лікування.

Доказова база для першого підходу “спостерігати та очікувати”:

- терапія на основі алкілюючих агентів не дозволяє досягтивилікування при пізніх стадіях фолікулярної “індолентної” лімфоми<sup>40</sup>

- загальна виживаність хворих не залежить від того, чи лікування розпочали одразу після встановлення діагнозу, чи після початкового періоду спостереження<sup>41-43</sup>

- невелика частка пацієнтів, можливо, має надзвичайно індолентний перебіг захворювання, і симптоми, пов'язані з лімфою, не розвиваються протягом багатьох років, тому опція спостереження для таких хворих дасть можливість уникнути токсичності, що пов'язана з ініціальним лікуванням<sup>42-44</sup>

- незважаючи на появу нових опцій терапії з позитивною загальною відповіддю, загальна виживаність пацієнтів залишається незмінною протягом декількох декад<sup>40</sup>

- курси хіміотерапії з алкілюючими агентами, наприклад, схеми CVP або CHOP, не продемонстрували кращої виживаності у порівнянні з менш інтенсивними режимами або монотерапією алкілюючими агентами (хлорамбуцил або циклофосфамід) в терапії першої лінії<sup>45-51</sup>

Ці спостереження підтверджують доцільність підходу “спостерігати і очікувати” у деяких пацієнтів за відсутності симптомів. Критерії для вибору таких пацієнтів відрізняються у різних дослідженнях і установах, але всі вони спрямовані для виділення групи пацієнтів з мінімальним ризиком прогресії хвороби або погіршення функції органів і систем. Приклади критеріїв:

<p>BNLI (Ardeshna et al. 2003)<sup>42</sup></p>	<p>Відсутність всіх з наступних критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• свербіж як В-симптом</li> <li>• швидке загальне прогресування захворювання</li> <li>• життєзагрозливе ураження органу</li> <li>• ураження кісткового мозку (гемоглобін <math>\leq 100</math> г / л, лейкоцити <math>&lt;3,0</math>, або тромбоцити <math>&lt;100</math>)</li> <li>• ураження кісток</li> <li>• інфільтрація нирок</li> <li>• макроскопічне ураження печінки.</li> </ul>
<p>GELF (Brice et al. 1997)<sup>43</sup></p>	<p>Всі наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Максимальний діаметр будь-якого вогнища хвороби <math>&lt;7</math> см</li> <li>• менше ніж три вузлових ділянки з діаметром 3 см</li> <li>• відсутність симптомів</li> <li>• “недостовірне” ураження селезінки (селезінка <math>&lt;16</math> см у довжину на основі КТ виміру)</li> <li>• відсутність значних серозних випотів за клінічними ознаками або на рентгенограмі грудної клітини</li> <li>• відсутність ризику симптомів місцевого стиснення (епідуральної, сечоводу та інших), і</li> <li>• відсутність циркулюючих клітин лімфоми або цитопенії в периферичній крові (гемоглобін <math>&gt; 10</math> г / дл, нейтрофілів <math>&gt; 1,5</math> і тромбоцитів <math>&gt; 100</math>).</li> </ul> <p>Використовуючи ці критерії, у 36% пацієнтів фолікулярна лімфома вважалась “індолентною” пухлиною.</p>

Такий підхід, як «спостерігати і очікувати» і досі активно застосовується, але вимагає ретельного моніторингу за пацієнтом, станом захворювання або розвитком будь-якого з вищевказаних симптомів, що може зумовити початок терапії.

Настанови – індолентні лімфоми – критерії підходу «спостерігати і очікувати»	Рівень доказовості	Посилання
Підхід «спостерігати і очікувати» може застосовуватися замість терапії першої лінії у пацієнтів з пізніми стадіями фолікулярної лімфоми, регулярний моніторинг і активне спостереження за захворюваннями до прогресії є обов'язковим.	IV	42
Пацієнтам, які спочатку підлягали підходу «спостерігати і очікувати» і у яких з'явилися симптоми хвороби, або прогресія хвороби, слід розпочинати терапію.	IV	42
Безсимптомним пацієнтам, які не відповідають критеріям для “індолентної” фолікулярної лімфоми згідно з критеріями оцінки, слід починати лікування на момент встановлення діагнозу.	IV	42, 43

При розвитку симптомів захворювання і появи критеріїв для початку терапії, можливе проведення локальної променевої терапії<sup>41,42</sup> або системної хіміотерапії. Як видно із вищесказаного, не було продемонстровано переваги використання більш інтенсивної терапії з алкілюючими агентами в якості терапії першої лінії для пацієнтів з фолікулярною лімфомою. Підходи на основі даних досліджень III фази випробувань включають в себе:

- Хлорамбуцил 0,2 мг / кг ваги тіла всередину (максимальна доза 10 мг) щодня протягом трьох місяців після досягнення максимальної відповіді<sup>42</sup>, або
- Хлорамбуцил 0,4 мг / кг всередину один раз на добу і преднізолон 75 мг всередину протягом трьох днів, кожні два тижні, з ескалацією дози хлорамбуцилу до мієлосупресії або “терапевтичного ефекту”<sup>49</sup>, або
- Хлорамбуцил 10 мг (низькі дози) всередину на день протягом шести тижнів, після двотижневої перерви, три 15-денних курси по 10 мг щодня, з 15-денними інтервалами між курсами<sup>47</sup>, або
- Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в дні перший та восьмий, преднізолон 100 мг / м<sup>2</sup> у дні 1-5, з курсами кожні 28 днів протягом 16 циклів<sup>46</sup>, або
- Циклофосфамід 100 мг/м<sup>2</sup> всередину щоденно, з модифікацією дози при мієлосупресії. Протягом двох років<sup>51</sup>.

Ще досі не отримано даних, що доводять більшу ефективність одного з цих підходів. Характеристики конкретного пацієнта повинні впливати на вибір режиму. Наприклад, немає даних, що свідчать на користь внутрішньовенної терапії у порівнянні з пероральною, не доведено переваги додавання кортикостероїдів. Однією з особливостей всіх прийнятих схем є необхідність у тривалому лікуванні і відносно повільна терапевтична ефективність. Хоча не доведено більшої ефективності при внутрішньовенному введенні препаратів (наприклад, CVP або СНОР), більш короткий термін лікування (зазвичай 6-8 циклів) надає їм переваг у деяких випадках.

Настанови – індолентні лімфоми – терапія пізніх стадій.	Рівень доказовості	Посилання
Монотерапія алкілюючими агентами з або без кортикостероїдів є опцією лікування пацієнтів з пізніми стадіями фолікулярної лімфоми.	II	42, 46, 47, 49, 51
Комбінація режимів хіміотерапії (наприклад CVP або СНОР) може бути використана для забезпечення меншої тривалості лікування або необхідності у більш швидкій відповіді на терапію, хоча ці схеми, не завжди пов'язані з довгостроковим поліпшення якості та тривалості відповіді або загальною виживаністю.	II	46, 47, 49, 51

Використовуючи такі методи лікування два дослідження вивчили потенційну цінність додаванням крупнопольного опромінення. Portlock та ін.<sup>48</sup> не виявили переваг у досягненні повної ремісії, безрецидивної виживаності, або загальної виживаності при додатковому повному опроміненні лімфатичної системи після терапії за схемою CVP. В іншому рандомізованому дослідженні<sup>52</sup> пацієнтам, які досягли повної ремісії після хіміотерапії, проводили променеви терапію, 30-40 Гр на зони “великої пухлинної маси” початкової пухлини (критерії розміру не уточнено) чи спостерігали. Згідно результатів, відмічалось покращення 20-річної загальної виживаності (89% у порівнянні з 71%,  $p < 0,01$ ). Однак у даному дослідженні зареєстровано численні внутрішні невідповідності, що ставить під сумнів результати отриманих даних. Тому доказова база вважається недостатньою, щоб формувати клінічні настанови на основі цих даних без незалежної перевірки в іншому дослідженні.

Настанова – індолентні лімфоми – розширена відповідь хвороби та променевої терапії (клінічне дослідження)	Рівень доказовості	Посилання
Якщо у пацієнтів з пізніми стадіями фолікулярної лімфоми досягнута відповідь на початкову терапію, опромінення збільшених лімфатичних вузлів (велика пухлинна маса до початку лікування) не рекомендується поза клінічними випробуваннями.	II	48

На підтримку підходу застосування оптимально ефективної терапії у першій лінії, незалежно від розповсюдженості пухлинного процесу чи вираженості, є цілий ряд нових даних:

- у деяких дослідженнях III фази встановлено, що вибір початкової терапії може впливати на загальну виживаність<sup>53-56</sup>, що ставить під сумнів твердження, що терапевтичне втручання не може змінити перебіг пізніх стадій фолікулярної лімфоми
- в установах, де застосовують агресивний підхід до первинного лікування в останні роки відмічається послідовне та поетапне поліпшення загальної виживаності у пацієнтів зі стадією IV фолікулярної “індолентної” лімфоми, незалежно від відомих прогностичних чинників. Це вірно стосовно пацієнтів, що досягли повної ремісії на терапії першої лінії (1977–82 медіана виживаності сім років, 1992–97 семирічна виживаність 80%<sup>1</sup>), і
- досягнення повної “молекулярної” ремісії (тобто відсутність кону клітин, що містять T (14, 18), з периферичної крові або кісткового мозку методом PCR) пов'язано з тривалою ремісією у пацієнтів, які отримували немілоаблятивну терапію.<sup>57,58</sup>

Результати цих досліджень свідчать про потенційну користь “молекулярної ремісії”, як сумарного показника ефективності лікування, на основі якого розроблено ряд нових режимів, що дають змогу досягти повної ремісії у 80-90%, і молекулярної ремісії у 70-90%.

Важливо відзначити, що достовірність другого і третього пункту є відносною, ці дані або так і не були достовірно доведені (другий пункт) або не підтверджені в проспективних

дослідженнях (третій пункт). Таким чином, ці спостереження, хоча перспективні і провокаційні, не дають однозначного доказу очевидних переваг виживаності для пацієнтів при лікуванні з використанням таких підходів. Однак, важливо, що ці дані обговорюються відкрито і ясно з пацієнтами, особливо з тими пацієнтами, які молоді, з високою мотивацією і без інших медичних супутніх захворювань, а деякі з них цілком резонно хочуть застосовувати такі підходи, необхідні клінічні випробування проводяться<sup>59</sup>.

Настанова – індолентні лімфоми – агресивне лікування	Рівень доказовості	Посилання
Наявність додаткових даних досліджень III фази, де мотивовані і проінформовані пацієнти повністю усвідомлюють перспективність, але відсутність доказів щодо даних про потенційну загальну виживаність при агресивних підходах до лікування в першій лінії і побажали лікуватися згідно цього підходу. Досягнення максимальної циторедукції (на основі молекулярної оцінки мінімальної залишкової хвороби) за допомогою терапії першої лінії є доцільною опцією у окремих випадках.	II	60–64

Схеми для досягнення максимальної циторедукції включають в себе:

- флударабін 25 мг/м<sup>2</sup>/день x 3, мітоксантрон 10 мг / м<sup>2</sup> x 1, дексаметазон 20 мг перорально в день x 5, і ритуксимаб 375 мг / м<sup>2</sup> в цілому шість доз, з циклами кожні 28 днів до 8 курсів<sup>60,61</sup>
- альтернативна потрійна терапія “(12 циклів змінних CHOD-Bleo, ESHAP, and NOPP - див посилання інформація для дозування)<sup>60,61</sup>
- CHOP та ритуксимаб<sup>62,63</sup>
- флударабін та ритуксимаб<sup>63</sup>

Тільки одна з вищезазначених схем, була порівняна з «стандартним» режимом для початкової терапії пацієнтів з IV стадією фолікулярної лімфоми CHOP і ритуксимаб. German Lowgrade Lymphoma Group порівняла схему CHOP та CHOP плюс ритуксимаб і виявила, що при поєднанні відмічається збільшення часу до невдач у лікуванні (P <0,0007) і загальної виживаності (P = 0,016). Однак, інтерпретація загальної виживаності даного дослідження ускладнена повторною рандомізацією для високодозової хімотерапії з аутологічною трансплантацією або для підтримуючої терапії інтерфероном- $\alpha$ <sup>64</sup>. Результати більш тривалого періоду спостереження з використанням схем FND і АТТ не включити ритуксимаб<sup>60</sup>. Проте, результати III фази нещодавно проведеного дослідження продемонстрували кращу загальну виживаність при лікуванні за схемою TTF з FND з одночасним застосуванням ритуксимабу у порівнянні з терапією за цими схемами з наступним введенням ритуксимабу. Дані III фази дослідження при лікуванні пацієнтів з рецидивом індолентної лімфоми (в тому числі фолікулярної лімфом), показують, загальну перевагу у виживаності при додаванні ритуксимабу до режиму FCM (флударабін / циклофосфамід / мітоксантрон)<sup>65,66</sup>, що доводить доцільність рутинного додавання ритуксимабу до вищезгаданої схеми при використанні з метою «вилікування».

Важливо зазначити, що використання флударабіну у монорежимі в терапії першої лінії хворих з фолікулярною лімфою продемонстрували нижчу ефективність у порівнянні з режимом “CHOP-подібних” (CHVP) з наступною підтримкою інтерфероном.<sup>67</sup>

**Коментар робочої групи:**

За даними дослідження Rittmel MJ et al (2009) продемонстрована висока ефективність ПХТ за схемою BR (бендамустин+ритуксимаб) для різних типів індолентних лімфом у порівнянні з курсом ПХТ CHOP-R. За результатами даного дослідження при медіані спостереження 32 місяці ЗВ була співставною в

обох групах (93,8% для групи BR vs 93,5% для групи СНОР-R, відповідно). Рівень ПР був вищим у групі BR (40,1% vs 30,8%,  $p=0.0323$ ). Медіана виживаності вільної від прогресії та безподібної виживаності була вищою також в групі BR (54,8 місяців vs 34,8 місяців,  $p=0.0002$ , та 54 місяців vs 31 місяць, відповідно). Рівень токсичності був вищим у групі пацієнтів, що отримували лікування за схемою СНОР-R. [4].

### Використання підтримуючої терапії

Результати деяких<sup>53-56,68,69</sup>, але не всіх<sup>70-72</sup> рандомізованих досліджень показали переваги підтримуючої терапії інтерфероном після початкового лікування пацієнтів з пізніми стадіями фолікулярної лімфоми. Мета-аналіз опублікованих досліджень підтвердив, що ця перевага відмічається тільки у пацієнтів, що отримали антрациклін-вмісну терапію<sup>73</sup>. З появою нових схем терапії першої лінії і більш ефективною терапією другої лінії, відносно значення підтримуючої терапії інтерфероном найвірогідніше зменшиться, але залишається опцією терапії і окремих індивідуальних випадках.

Настанова – індолентні лімфоми – критерії для терапії інтерфероном	Рівень доказовості	Посилання
Використання підтримуючої терапії інтерфероном- $\alpha$ у після антрациклін-вмісних курсів терапії першої лінії (наприклад, СНОР) може застосовуватися в окремих випадках.	II	55, 53,73

Отримані ретроспективні дані проспективного рандомізованого дослідження підтримуючої терапії ритуксимабом (375 мг/м<sup>2</sup> кожні два місяці протягом чотирьох доз) у невеликій групі пацієнтів, які отримували ритуксимаб у монорежимі в якості терапії першої лінії, що така схема підтримуючої терапії дозволяє подовжити час до прогресії хвороби. Проте немає даних про загальну виживаність<sup>74</sup>.

Відповідь на більш клінічно важливе питання щодо потенційної ролі підтримуючої терапії ритуксимабом після поліхіміотерапії або комбінації хіміотерапії і ритуксимабу очікують від клінічних випробувань, що тривають. Рутинне застосування ритуксимабу, як підтримуючої терапії не рекомендується ґрунтуючись на вже наявних даних.

#### Коментар робочої групи:

За даними рандомізованих досліджень на теперішній час рекомендується застосування підтримуючої терапії ритуксимабом. [5]

#### Рецидив IV стадії захворювання

Незважаючи на дуже велику кількість результатів досліджень II фази на користь клінічної активності багатьох схем хіміотерапії у пацієнтів з рецидивом фолікулярної лімфоми, досліджень III фази надзвичайно мало. У деяких пацієнтів рецидив захворювання залишається чутливим до монотерапії алкілюючими агентами, але відсоток відповідей та тривалість відповіді значно знижується з кожним епізодом повторного лікування<sup>75</sup>.

Доступна III фаза досліджень порівняння монотерапії флударабіну з CVP<sup>76</sup> і з додаванням ритуксимабу до хіміотерапії FCM. Вони також порівняли монотерапію ритуксимабом з радіоімунотерапією (Зевалін, ібритумомабу тіуксетан). Порівняльне дослідження монотерапії флударабіну з CVP<sup>76</sup> продемонстрували більшу частоту відповідей, повних ремісій і безрецидивної виживаності, але аналогічну загальну виживаність при лікуванні флударабіном.

#### Коментар робочої групи:

Станом на 01.05.2013 р. лікарський засіб ібритумомаб (торгова назва – Зевалін) не зареєстрований в Україні.

Настанова – індолентні лімфоми – рецидив захворювання і флударабін	Рівень доказовості	Посилання
Якщо пацієнти отримали алкілюючі агенти в терапії	II	76

першої лінії і при рецидиві необхідне проведення системної хіміотерапії, слід розглядати терапію з флударабіном		
---	--	--

Dreyling та ін.<sup>65</sup> із German Low Grade Lymphoma Study Group провели дослідження III фази по вивченню значення ритуксимабу (375 мг/м<sup>2</sup>, одна доза за цикл), з внутрішньовенною хіміотерапією FCM режим (флударабіну 25 мг/м<sup>2</sup>/день x 3, циклофосамід 200 мг/м<sup>2</sup>/день x 3 та мітоксантрон 8 мг / м<sup>2</sup>x1) терміном до чотирьох циклів. Це перше дослідження, що продемонструвало очевидні переваги виживаності при лікуванні конкретної схеми хіміотерапії у даному дослідженні.

<b>Настанова – індолентні лімфоми – терапія рецидиву фолікулярної лімфоми</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
У пацієнтів з рецидивом фолікулярної лімфоми, додавання ритуксимабу до флударабіну-комбінованої хіміотерапії пов'язано з поліпшенням результатів, включаючи покращення загальної виживаності.	II	65

Witzig та ін.<sup>77</sup> провели рандомізоване порівняльне дослідження ритуксимабу в монотерапії та радіоімунотерапії з використанням ітрію-90 міченого ібрітумабу тіукситан (Зевалін) у пацієнтів з рецидивом або резистентною формою фолікулярної лімфоми, що відповідали наступним критеріям:

- відсутність попередньої терапії ритуксимабом
- вогнища уражень  $\geq 2$  см
- функціональний статус за шкалою ВООЗ 0-2
- гемоглобін  $\geq 8$  г / дл, нейтрофіли  $\geq 1,5$ , тромбоцити  $\geq 150$
- адекватна функція печінки та нирок
- <25% інфільтрації кісткового мозку
- променева терапія  $\leq 25\%$  кісткового мозку.

Частота загальної ефективності та повних відповідей була суттєво вище серед пацієнтів цієї групи, які отримали радіоімунотерапію, але не відмічалось переваг у часі до прогресування або загальної виживаності. Це узгоджується з даними, що також демонструють високі показники відповіді при використанні Зеваліну (або інших видів радіоімунотерапії) у пацієнтів з рефрактерним перебігом захворювання або при рецидивуючому перебігу протягом шести місяців після попередньої терапії ритуксимабом<sup>77</sup>.

<b>Настанова - індолентні лімфоми - радіоімунотерапія критерії</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Для пацієнтів, які відповідають певним критеріям (зокрема, <25% інфільтрація кісткового мозку), використання радіоімунотерапії пов'язано з високим показником контролю, тому її слід надавати переваги перед монотерапією ритуксимабом.	II	77

На додаток до стратегій, перерахованих вище, ефективність яких була доведена у дослідженнях III фази, існує багато інших ефективних схем та підходів на основі результатів II фази досліджень для лікування пацієнтів з рецидивом фолікулярної лімфоми. На основі цих досліджень можливо використання таких схем:

- алкілюючі агенти в комбінованій терапії (з використанням циклофосфаміду / іфосфаміду / преднімустину )
- терапія аналогами нуклеозидів (флударабін / 2-хлоро-деоксиаденозин / гемцитабін)

- аналоги нуклеозидів в комбінованій терапії
- цитозину арабінозид
- сполуки платини (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин)
- ритуксимаб
- комбінації хіміо-імунотерапії (алкілюючі агенти або аналоги нуклеозидів)
- радіо-імунотерапія (Зевалін / Бексар / <sup>131</sup>I-мічений ритуксимаб)
- променева терапія
- антрацикліни та аналоги
- алкалоїд барвінку рожевого та епіподофілотоксини
- інтерферон-α
- інгібітори топоізомерази-I
- таксани

Враховуючи періодично рецидивуючий характер фолікулярної лімфоми, бувають обставини, коли слід розглядати ці підходи. Кожен з цих режимів має певні обмеження в залежності від характеристик хвороби і функції органів, а також різні профілі токсичності. Це може впливати на вибір пацієнтів та умов, в яких дана тактика буде обґрунтованим вибором. Не існує даних щодо загальної виживаності, що дозволяє виділити переваги будь-якого з цих підходів над іншим.

#### *Гістологічна трансформація*

Пацієнти з рецидивом або резистентною фолікулярною лімфомою мають ризик розвитку гістологічної трансформації в агресивні лімфоми (зазвичай дифузна В-великоклітинна лімфома, рідко лімфома Беркітта). Там, де це можливо і безпечно, повинна бути отримана біопсія домінуючого вогнища рецидиву хвороби для виявлення можливої гістологічної трансформації. Це особливо важливо за умов:

- виражені В-симптоми
- диспропорційне підвищення рівню ЛДГ сироватки
- швидке або диспропорційне збільшення однієї зони захворювання
- незвичайна зона ураження хворобою (ЦНС, кісткові ураження, вісцеральна інфільтрація), або
- розвиток гіперкальціємії.

#### **Ключове положення**

Де може бути безпечно виконана повторна біопсія клінічно підозрілих вогнищ уражень у пацієнтів рецидивом або резистентною фолікулярною лімфомою необхідно проведення біопсії для виключення можливої гістологічної трансформації в агресивну лімфому.

Де гістологічна трансформація відбулась, пацієнт повинен отримувати лікування для конкретної гістології в яку трансформується захворювання (дифузна В-великоклітинна лімфома або лімфома Беркітта) (див. розділ 13, 14).

Фолікулярні великі клітини (рівень 3) - будуть обговорюватися в розділі про дифузну В-великоклітинну лімфому (Див. розділ 13 - Агресивні лімфоми).

#### **12.4.2 Роль аутологічної ТГСК в лікуванні фолікулярної НХЛ**

Роль трансплантації аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин (ауто-ГСК) в лікуванні пізніх стадій фолікулярної лімфоми залишається суперечливою.

Як зазначалося в розділі 12.4.1, фолікулярна лімфома є хворобою, з тривалим перебігом, з циклічними відповідями та рецидивами без використання інтенсивної терапії. Більшість пацієнтів з пізніми стадіями помирають від хвороби<sup>78</sup>, що виправдовує проведення клінічних досліджень, особливо у молодих пацієнтів. Особливість перебігу та лікування даного захворювання ускладнює розробку дизайну проспективних контрольованих досліджень та підкреслює надзвичайну важливість спостереження.



Більшість опублікованих досліджень II фази проводилися в одній установі на основі історичного контролю. Найбільше дослідження з тривалим періодом спостереження проводилось в Інституті раку Dana-Faber з включенням пацієнтів, що зареєстровані в період 1985 і 1995 роках<sup>79</sup>. Пацієнтів включали у дослідження, якщо вони були молодше 65 років і при розвитку рецидиву після одного стандартного режиму хіміотерапії або розвитку рефрактерності, тобто не вдалося досягти ремісії після одного курсу хіміотерапії. Аутологічний кістковий мозок був очищений за допомогою використання моноклональних антитіл. Виживаність без ознак захворювання і загальна 8-річна виживаність склали 42% і 66% відповідно, 12-річна виживаність становила 69%. Найкращі результати спостерігалися у пацієнтів, у яких очищення вважалось успішним (згідно результатів PCR аналізу). Автори дійшли висновку, що дана стратегія може покращити виживаність у порівнянні з середньою тривалістю життя з моменту першого рецидиву з наступною звичайною терапією, що становить п'ять років (дані дослідження Johnson та ін.<sup>78</sup>). Аналогічні результати отримані у ряді інших досліджень<sup>80-82</sup>. Однак і у цих дослідженнях реєструються рецидиви захворювання.

Нещодавно опубліковані результати трьох рандомізованих контрольованих досліджень щодо ролі ауто-ТГСК, як складової частини терапії фолікулярної НХЛ. У європейське дослідження CUP<sup>83</sup> включено 140 пацієнтів з рецидивом фолікулярної лімфоми, які на початковому етапі отримували три курси стандартної терапії другої лінії (DHAP). Пацієнти, які досягли відповіді на терапію були рандомізовані у групи для отримання ще трьох циклів стандартної хіміотерапії, або високодозову терапію з підтримкою очищеними та неочищеними стовбуровими клітинами. Було рандомізовано тільки 89 пацієнтів. При медіані спостереження 69 місяців, відмічалася значна перевага у безрецидивній та загальній виживаності у групі з високодозовою терапією. Даних дослідження недостатньо, щоб остаточно зробити висновок щодо користі очищення стовбурових клітин. Два великих дослідження, направлені на вивчення ролі ауто ТСК як складової частини терапії першої лінії фолікулярної НХЛ були нещодавно представлені у вигляді абстрактів. У французьких дослідженнях GELF (GELF94) і GEOLAMS (GEOLAMS 064)<sup>84,85</sup> отримані суперечливі результати. У дослідженні GELF94 401 пацієнта з фолікулярною лімфою з великою пухлинною масою було рандомізовано для проведення терапії за схемою CHVP з інтерфероном- $\alpha$  протягом 18 місяців або 4 курси CHOP з наступним циклофосфамід/VP16/ТВІ і ауто ТГСК. Загальна семирічна виживаність була значно вища у групі з трансплантацією (86% проти 74%). Не відмічалось збільшення смертності від вторинних новоутворень у цій групі. У GEOLAMS 064 використовувалися аналогічна група контролю. Група з трансплантацією отримала три курси VCAP з наступною ауто ТГСК. При медіані спостереження п'ять років, загальна виживаність була аналогічною в обох групах, у групі з трансплантацією не відмічалось більшої частоти вторинних новоутворень. Суперечливі результати цих досліджень важко оцінити за відсутності рецензованих публікацій, які очікуються. Незначні переваги лікуванні ауто-ТСК, що продемонстровані у дослідженні GELF94 можуть бути нівельовані з використанням сучасних режимів стандартної терапії з використанням моноклональних антитіл.

В останніх статтях викликають занепокоєння ускладнення ауто-ТГСК вторинними злоякісними захворюваннями. За результатами групи Dana-Faber частота МДС за 10 років склала 19.8% у групі із 552 пацієнтів з лімфомами, що отримали ауто-ТГСК після кондиціонування Су/ТВІ.<sup>79</sup>

Настанови - індолентні лімфоми - ауто ТГСК-показання	Рівень доказовості	Посилання
Ауто ТГСК може бути проведена пацієнтам, у яких не отримали відповіді принаймні на один хіміотерапевтичний режим.	II	83
Використання ауто-ТГСК в рамках терапії першої лінії залишається суперечливим питанням.	III,IV	84, 85

### 12.4.3 Роль аллогенної ТГСК у лікуванні лімфоми

Дані реєстру і невелика кількість досліджень II фази дозволяють припустити, що смертність, пов'язана із процедурою родинної ало-ТГСК, у хворих з фолікулярною НХЛ висока, і складає від 30% до 40%. Однак, частота рецидивів була нижчою у порівнянні з описаною вище аутоТГСК<sup>86-88</sup> і у кривій виживаності відмічається плато, якого не спостерігалось при терапії аутоТГСК.

Ці результати, разом із результатами нещодавніх досліджень підтвердили ефективність немієлоаблятивних ТСК (НСК), що припускає існування ефекту трансплантат проти фолікулярної лімфоми, таким чином деякі пацієнти можуть бути вилікувані за допомогою алоТСК.

Роль НСК стане більш зрозумілою при більш тривалому періоді спостережень. На даний час продемонстровано високу загальну ефективність, а смертність, що пов'язана з терапією нижча у порівнянні зі смертністю при стандартній аллоТСК, лікувальний ефект НСК при фолікулярній лімфомі ще невідомий<sup>89-92</sup>.

Настанови - індолентні лімфоми - ауто- ТГСК- показання	Рівень доказовості	Посилання
Звичайна родинна аллогенна ТСК повинна бути запропонована молодим пацієнтам з поганим прогнозом фолікулярної лімфоми, які не мають суттєвих супутніх захворювань.	IV	86–88
ТНСК може розглядатися для пацієнтів з поганим прогнозом фолікулярної лімфоми, але оптимально слід проводити у рамках затверджених клінічних досліджень.	III, IV	89–92

### 12.5 Лімфома із малих лімфоцитів

#### Перелік клініко патологічних особливостей

Клініка	Частіше протікає безсимптомно, в тому, аутоімунна гемолітична анемія, інфекції. Лімфатичні вузли печінки та селезінки зазвичай залучені у процес. Рідко виникає трансформація у В-великоклітинну лімфому або лімфому Ходжкіна (трансформація Ріхтера)
Морфологія	Дифузна інфільтрація клітинами з псевдофолікулярними ознаками (проліферативні центри містять лімфоцити, пролімфоцити та пара-імунобласти). Малі, округлі, правильне ядро, однак можуть зустрічатися і ядра неправильної форми. На ранніх стадіях можливе інтрафолікулярне ураження, що неможливо без імунофенотипування. В процес залучається біла і червона пульпа селезінки. Можлива нодулярна, інтерстиціальна та, пізніше, дифузна інфільтрація кісткового мозку.
Імунофенотип	Слабкий SIgM +/- SIgD, CD5+, CD19+, CD20+ слабкий, CD22+ слабкий, CD79a+, CD79b зазвичай +ий, CD23+ у більшості, але не у всіх випадках, CD43+, CD11c слабо +, CD10-, cyclinD1-, FMC7 зазвичай -ний. SIg часто реактивний проти самого антигену.
Генетика	40–50% наївних В-клітин з немутованим VH геном 50–60% клітин постгермінального центру зазвичай з соматично мутованими VH генами

	Трисомія 12 (зазвичай наївні, немутовані VH гени) del(13q14) del(11q22–23) del(6q21), del(17p13)
--	---

Згідно з класифікацією ВОЗ, лімфома із малих лімфоцитів являє собою єдине ціле з хронічною лімфоцитарною лейкемією. Це є логічним продовженням того що, лімфома з малих лімфоцитів молекулярно і імунофенотипічно ідентична ХЛЛ, і протягом кількох років розглядалася як «тканинна маніфестація» ХЛЛ. Повне лікування та обстеження цих пацієнтів виходить за рамки даного огляду. Далі наведено підходи до лікування пацієнтів з локальною формою хвороби після повного обстеження, що зустрічається дуже рідко:

- локалізована В-клітинних нодальна лімфома маргінальної зони, якщо наявні ізольовані лімфовузли
- локалізована В-клітинна екстранодальна лімфома маргінальної зони лімфоїдної тканини слизової оболонки, при ураженні слизової оболонки присутні. На пізніх стадіях захворювання лікування та обстеження повинно здійснюватися у відповідності з принципами для ХЛЛ.

Основною проблемою при обстеженні хворими на лімфому з малих лімфоцитів є встановлення остаточного діагнозу, на відміну від інших дифузних зрілих В-клітинних лімфопроліферативних захворювань (лімфоплазмочитарної лімфоми, В-клітинної лімфоми маргінальної зони, і лімфоми з клітин зони мантиї). (Див. розділ 8)

## 12.6 Екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони (MALT)

### Перелік клініко патологічних особливостей

Клініка	Шлунково-кишковий тракт (особливо шлунок), легені, шкіра, щитовидна та молочна залози. Може мати декілька екстранодальних ділянок та / або регіональні лімфатичні вузли без розповсюдження.
Морфологія	Малі та середні, центроцитоподібні або моноцитодні клітини накопичуються за межами фолікул мантиї, поступово розширюються і формують листи, мігрують в зародковий центр. Лімфоепітеліальні ураження у шлунку аналогічні. Зони плазмочитоїдної диференціації аналогічні.
Імунофенотип	IgM+, +/- IgA або IgG, CD20+, CD79a+, CD21+, CD35+, CD5-, CD10-, CD23-, cyclinD1-, CD43+/-, CD11c +/-.
Генетика	В-клітини постгермінального центру Трисомія 3 При t(11;18)(q21;q21) (AP12/MLT мутація) відмічається резистентність до антихелікобактерної терапії

### 12.6.1 Шлунок

Обстеження та лікування лімфоми маргінальної зони шлунку обговорюється окремо (див. розділ 17).

### 12.6.2 Позашлункова локалізація

Екстранодальна лімфома маргінальної зони може зустрічатися у багатьох зонах окремих тканин шлунку: у кон'юнктиві, шкірі, слинних залозах, легенях та щитовидній залозі. Також є дані про залучення інших рідкісних регіонів, таких як сечовий міхур, простата та грудна залоза<sup>93,94</sup>. Розвиток лімфоми у деяких з цих зон пов'язано з хронічною антигенною стимуляцією (наприклад, Borrelia Burgdorferi та шкірні захворювання<sup>95</sup>, Chlamydia Psittaci та захворювання кон'юнктиви<sup>96</sup>, хвороба Шегрена та залучення слинних залоз<sup>97</sup>, тиреоїдит Хашимото та інші захворювання щитовидної залози<sup>98</sup>). За умови впливу інфекційного агента, за аналогією з

лімфомою маргінальної зони шлунку і хелікобактерною інфекцією, ерадикацію інфекції слід розглядати як засіб лікування першого етапу. Це може призвести до регресії лімфоми, хоча немає достатніх даних щодо окремих органів, щоб точно визначити, яка частина пацієнтів може відповісти на ерадикаційну терапію. Тим не менше, враховуючи низьку токсичність такого лікування, цей підхід рекомендується там, де є (1) визначений асоційований інфекційний патоген, (2) відсутня загроза для функції органу, і (3) немає агресивного перебігу попередніх локальних форм лімфоми в анамнезі.

Настанова - індолентні лімфоми – екстра- шлункової лімфоми маргінальної зони- довгочасний локальний контроль	Рівень доказовості	Посилання
Якщо відомий патоген, що пов'язаний з нешлунковою лімфомою маргінальної зони, і немає абсолютної необхідності в отриманні регресії пухлини, рекомендується розпочинати ерадикаційну терапію, що спрямована проти визначеного збудника.	III	95,96

#### *Локальна форма хвороби*

Приблизно 60-75% цих випадків екстра-шлункової лімфоми маргінальної зони анатомічно локалізовані (стадія I-II хвороби)<sup>99,100</sup>. Там де інфекційний агент точно не визначений або успішна ірадикація визначеного інфекційного агенту не призвела до регресії хвороби, або є клінічна необхідність для швидкої регресії хвороби, локальна променева терапія у дозі 25-35 Гр є дуже ефективною опцією терапії в залежності від конкретного місця і відносного ризику несприятливого впливу на навколишні нормальні тканини. Існує ряд великих ретроспективних досліджень, згідно результатів яких можливе досягнення повної ремісії у 95-100% за допомогою зовнішньої променевої терапії в цьому діапазоні доз<sup>93,101,102</sup> і довгостроковий локальний контроль хвороби до 95-100%. Ризик місцевого рецидиву підвищується при зовнішній променевої терапії в дозі <25 Гр<sup>93</sup>. Хоча у пацієнтів з нодальною лімфомою маргінальної зони рідше зустрічаються локальні стадії захворювання (<30%<sup>103</sup>), їх обстеження та лікування повинно проводитися по аналогії з іншими пацієнтами при I-II стадії «індолентних» лімфом.

Настанова - індолентні лімфоми - нешлункова лімфома маргінальної зони - терапевтичні опції	Рівень доказовості	Посилання
Там де не виявлено інфекційного агента, чи успішна ірадикація визначеного інфекційного агенту не призвела до регресії хвороби або є клінічна необхідність для досягнення регресії хвороби, локальна променева терапія у дозі 25-35 Гр є дуже ефективною опцією для досягнення тривалого локального контролю не шлункової лімфоми маргінальної зони.	III	93, 101,102

Залежно від адекватності початкового стадіювання та тривалості спостереження приблизно у 20-30% пацієнтів розвивається рецидив захворювання за межами поля опромінення. Довгострокова 5-10 річна виживаність без ознак захворювання складає близько 75%<sup>93,100</sup>.

#### *Дисемінована форма хвороби*

При поширеній стадії на момент постановки діагнозу, при рецидиві захворювання у межах поля опромінення або при неможливості проведення променевої терапії, декілька режимів

хіміотерапії чи імунотерапії продемонстрували свою ефективність у II фазі досліджень. Однак, слід підкреслити, що тривалість локального контролю виявилася меншою у порівнянні з локальною променевою терапією<sup>94,104</sup>, і системна хіміотерапія не рекомендується, якщо можливе проведення локальної променевої терапії при локальній стадії захворювання. До хіміопрепаратів із встановленою ефективністю відносять ритуксимаб<sup>105</sup>, кладрибін, циклофосфамід<sup>104</sup> та флударабін<sup>107</sup>. Хлорамбуцил (15 мг/м2/день p.os.) і преднізолон (100 мг / день) протягом п'яти днів кожні 28 днів також мають аналогічні показники ефективності у порівнянні з перерахованими агентами, без будь-яких доказів щодо переваги при додаванні епірубіцину (вимірюється ефективністю, частотою повних ремісій, безрецидивною або загальною виживаністю)<sup>108</sup>. Ефективність будь-якої з цих схем висока і складає 50-90%, але у зв'язку із відсутністю даних, що порівнюють ефективність даних режимів, неможливо рекомендувати один з них. Вибір метода лікування повинен враховувати інтереси пацієнта та оцінку можливих негативних наслідків терапії.

Дисеміновані стадії захворювання (III або IV) вважаються невилковними за допомогою існуючих методів терапії. Однак, у пацієнтів з IV стадією захворювання, із двостороннім залученням парних органів (що трапляється вкрай рідко) слід розглядати локальну променевою терапію з лікувальною метою. Медіана виживаності складає 7-10 років<sup>109,110</sup>. Безсимптомних пацієнтів можна спостерігати без терапії, оскільки немає доказів того, що такий підхід стратегія погіршує довгостроковий результат. Крім того, доступні результати нерандомізованих досліджень<sup>99,109,110</sup>, згідно яких не відмічається переваг комбінованої хіміотерапії (наприклад, СНОР) у порівнянні з монотерапією алкілюючими агентами (циклофосфамід або хлорамбуцил). За результатами одного з рандомізованих досліджень, додавання антрациклінів (епірубіцин) до алкілюючого агенту (хлорамбуцил) не призводить до збільшення ефективності чи загальної виживаності<sup>108</sup>. Триває рандомізоване дослідження Міжнародної групи з вивчення Екстранодальної лімфоми (IELSG) щодо ефективності хлорамбуцила ± ритуксимаб.

Настанови - індолентні лімфоми - нешлункова лімфома маргінальної зони - терапевтичні опції	Рівень доказовості	Посилання
Пацієнтів з безсимптомною дисемінованою лімфою маргінальної зони можна спостерігати без проведення активної терапії.	III	110
Пацієнти з симптомами або прогресуванням дисемінованої лімфоми маргінальної зони слід лікувати монохіміотерапією (алкілюючі агенти / нуклеозиди / ритуксимаб мають подібні рівні ефективності).	III	104,107
Не існує доведених переваг використання режимів поліхіміотерапії (наприклад, СНОР) в якості початкової терапії.	III	99, 109, 110
Не виявлено переваг антрациклінів алкілюючих агентів (наприклад, хлорамбуцил).	III	108

### **Трансформація в агресивну лімфоми**

Ризик гістологічної трансформації в агресивні НХЛ становить приблизно 10-20%, і залежить від наявності або відсутності транслокації t(11, 18)(q21; q21). Відносна частота цієї транслокації змінюється в залежності від ураженого органу<sup>99</sup>.

### **12.7 В-клітинний моноклональний лімфоцитоз**

Нещодавно отримані результати, що у невеликої частини пацієнтів похилого віку з нормальними показниками периферичної крові при проведенні високочутливої проточної цитометрії в периферичній крові визначають моноклональну популяцію В-клітин з фенотипом, який відповідає екстранодальній лімфомі із клітин маргінальної зони. Ці пацієнти не потребують лікування до появи симптомів прогресії захворювання або до виявлення прогресуючого лімфоцитозу з розвитком цитопенії. Ці розлади позначені як В-клітинний моноклональний лімфоцитоз та їх значимість ще необхідно розшифрувати, однак показано, що щорічний ризик трансформації у відомі лімфопроліферативні захворювання складає 1%.<sup>112</sup>

### 12.8 Нодальна В-клітинна лімфома із маргінальної зони

#### Перелік клініко-морфологічних особливостей

Клініка	Локалізована або генералізована лімфаденопатія, без ураження екстранодальних органів або селезінки
Морфологія	Перифолікулярна або інтерфолікулярна інфільтрація центроцитоподібними або моноцитоподібними клітинами. Схожа за морфологією з екстранодальною лімфомою маргінальної зони або лімфомою маргінальної зони селезінки. Плазмацитарна диференціація є загально типовою.
Імунофенотип	Схожий із екстранодальною лімфомою маргінальної зони, але в деяких випадках IgD+, схожий із лімфомою селезінки із маргінальної зони
Генетика	Не визначена

Зустрічається рідко. Підходи до діагностики та лікуванню схожі на такі як при екстранодальній лімфомі із клітин маргінальної зони.

### 12.9 Лімфоплазмоцитарна лімфома (макроглобулінемія Вальденстрема)

#### Перелік клініко-патологічних особливостей

Клініка	IgM парапротейн >3 г/дл. Синдром гіперв'язкості. Аутоімунні розлади. Ураження кісткового мозку, лімфатичних вузлів та селезінки.
Морфологія	Мономорфна. Малі лімфоцити, плазмоцитоїдні клітини та плазмцити. Немає ознак лімфоми маргінальної зони, фолікулярної лімфоми або хронічної лімфолейкемії. Рихла структура.
Імунофенотип	Поверхневі та цитоплазматичні IgM, IgG або IgA. IgD-, CD19, CD20, CD22, CD79a та CD38+. CD43+/- . CD5, CD10, CD23 та cyclinD1 - .
Генетика	Постфолікулярна, соматична реанжировка VH генів. t(9;14)(p13;q32)(PAX-5 кодує BSAP).

Макроглобулінемія Вальденстрема може розпочинатися з будь-якої комбінації наступних симптомів:

- фізико-хімічні властивості IgM парапротейну (гіперв'язкість, периферична нейропатія, кріоглобулінемія, холодова аглютинація та амілоїдоз);
- інфільтрація кісткового мозку патологічними гемопоетичними клітинами
- екстра-медулярна інфільтрація (спленомегалія, лімфаденопатія, або рідко інфільтрація іншого органу)

- системні паранеопластичні симптоми (лихоманка, пітливість, втрата ваги), або
- імунологічні порушення (аутоімунні феномени або імуносупресивні розлади).<sup>113</sup>

Специфічна терапія може бути призначена для усунення будь-якого з цих індивідуальних проявів, окремий від будь-якої антинеопластичної терапії.

### 12.9.1 Прогностичні фактори

До найважливіших несприятливих прогностичних факторів, що впливають на загальну виживаність відносяться: вік хворого  $\geq 65$  років, рівень сироваткового альбуміну  $<40$  г/л, (та наявність одного з них або 2-х), розвиток цитопенії (Hb  $<120$  г/л, нейтрофіли  $<1.5 \times 10^9$ /л, або тромбоцитів  $<150 \times 10^9$ /л).<sup>114</sup> 5-річна виживаність для пацієнтів з 0-1 факторів ризику складає 90%, з 2 факторами ризику складає 67% та з 3–4 факторами ризику – 37%. Пацієнти із асимптоматичною МВ та без проявів прогресії захворювання можуть бути під спостереженням та не отримувати специфічну терапію. Немає рандомізованих досліджень, які б оцінили вплив на виживаність невідкладного початку терапії у порівнянні з відкладеним початком лікуванням.

### 12.9.2 Гіперв'язкість

Для пацієнтів із синдромом гіперв'язкості плазмаферез є ефективним терапевтичним методом, що дозволяє контролювати захворювання до початку дії системної хіміотерапії. Як правило, плазмаферез може бути використаний з паліативною метою для пацієнтів із резистентним до хіміотерапії захворюванням.<sup>115</sup> Необхідна частота плазмаферезів залежить від початкового рівня IgM та індивідуального порогового рівня парапротеїну пацієнта на початку захворювання, але зазвичай плазмаферез проводиться кожні 3-8 тижні.<sup>116</sup>

### 12.9.3 Хіміотерапія

#### *Алкілюючі агенти*

Традиційно, алкілюючі препарати, частіше хлорамбуцил, можуть бути використані як терапія першої лінії для пацієнтів, в яких проявляються симптоми захворювання. В одному із декількох рандомізованих досліджень Kule порівняв тривалий прийом хлорамбуцилу 0.1 мг/кг/добу з періодичним прийомом в дозі 0.3 мг/кг/добу 7 днів кожні 6 тижнів.<sup>117</sup> Відповідь на терапію оцінювалася за редукцією рівня сироваткового парапротеїну  $\geq 50\%$  та склала 75% при тривалій терапії і 64% - при періодичного прийому препаратів. Це лікування було дуже тривалим, медіана часу досягнення відповіді склала 18 і 21 місяців, відповідно. Медіана тривалості відповіді була 26 та 46 місяців відповідно та медіана загальної виживаності в обох групах була 65 місяців. Не було виявлено статистично значущої різниці. Ці характеристики забезпечують основу для порівняння з іншими видами терапії.

В контексті представлених досліджень в одному інституті<sup>118</sup> не було виявлено різниці в рівні відповіді або загальної виживаності між пацієнтами, які отримали хлорамбуцил та преднізолон (відповідь 57%), внутрішньовенно (в/в) CVP [циклофосфамід / вінкрисин / преднізолон] (відповідь 44%) або СНОР (відповідь 65%). Не було виявлено статистично значущої різниці, медіана загальної виживаності в цих когортах також не відрізнялася. Таким чином, небуло виявлено переваг при додаванні преднізолону до алкілюючих агентів або в проведенні більш агресивних режимів з в/в введенням алкілюючих препаратів або антрациклін-вмісних режимів в порівнянні з хлорамбуцилом у монорежимі при ініціальній терапії.

Це та інші дослідження продемонстрували, що досягнення об'єктивної відповіді впливає на загальну виживаність. В трьох дослідженнях показано, що у пацієнтів, які мали кращу об'єктивну відповідь, медіана загальної виживаності була більшою, ніж у тих, що були без відповіді: 49 місяців в порівнянні з 24 місяцями<sup>119</sup>, 96 місяців в порівнянні з 42 місяцями<sup>120</sup> та 92.4 місяці в порівнянні з 30 місяцями.<sup>118</sup> Деякі пацієнти, що досягли повної відповіді, мали загальну виживаність 11 років.<sup>118</sup>

#### *Коментар робочої групи:*

*За даними окремих досліджень деякі схеми ПХТ показали достатню ефективність при лікуванні пацієнтів з НХЛ, а саме: хлорамбуцил+преднізолон; для хворих молодше 65 років – схеми*

*Ритуксимаб+Бендамустан або Ритуксимаб+Дексаметазон+Циклофосфамід, Ритуксимаб+Бортезоміб та Бортезоміб+Ритуксимаб+Дексаметазон; для хворих старше 65 років – схеми Ритуксимаб+Кладрибін, для хворих з поганим загальним статусом або з супутньою патологією – Хлорамбуцил або Ритуксимаб в монорежимі. [6-11].*

*Згідно з рекомендаціями NCCN 2012 року кладрибін в режимі монотерапії призначається в дозі 0,12 мг/кг протягом 5 днів при В-клітинній лімфомі маргінальної зони, в дозі 5 мг/м<sup>2</sup> протягом 5 днів при лімфомі мантіїної зони [46], в комбінації з ритуксимабом – при макроглобулінемії Вальденстрема [47]/*

*Щодо можливості застосування цих рекомендацій в Україні необхідно зауважити, що до складу деяких схем ПХТ включені лікарські засоби бортезоміб, кладрибін для яких в Інструкціях для медичного застосування відсутні показання до застосування «неходжкінські лімфони», і призначення відповідних схем ПХТ, що містять бортезоміб, кладрибін при лікуванні пацієнтів з НХЛ не відповідає положенням статті 9 Закону України «Про лікарські засоби».*

### **Нуклеозидні аналоги**

Ініціальна терапія аналогами нуклеозидів також ефективна, як і терапія алкілюючими агентами. Хоча усі опубліковані дані стосуються форми флударабіну для парентерального введення, тепер доступна пероральна форма, що фармакінетично еквівалентна в/в формі флударабіну.<sup>121</sup> При використанні кладрибіну (2-chlorodeoxyadenosine; 2-CdA) рівень загальної відповіді досягає 75% ( в діапазоні 44–90%) серед пацієнтів, що раніше не отримували терапію, з частотою ПВ 12%.<sup>118</sup> При використанні флударабіну рівень загальної відповіді досягає 79%, з частотою ПВ 5%, та середня тривалість відповіді більша ніж 3 роки для всіх пацієнтів, що досягли відповіді.<sup>107</sup> Тривалість спостереження в представлених дослідженнях недостатня для того, щоби робити остаточні висновки про покращення загальної виживаності.

Таким чином, для ініціальної терапії пацієнтів із симптомами захворювання рекомендується один з двох режимів терапії: або пероральний прийом алкілюючих агентів (тривалий або періодичний прийом хлорамбуцилу) або використання аналогів нуклеозидів (кладрибін або флударабін). Триває United Kingdom/ALLG рандомізоване дослідження порівняння ефективності хлорамбуцилу ат флударабіну для вирішення досить важливого питання щодо оптимальної ініціальної терапії. Для досягнення більш високого рівня повних ремісій необхідна комбінована терапія. Це певна відправна точка для швидкої оцінки ефективності в контексті пошукового етапу дослідження нових комбінації II фази.

<b>Настанова - індолентна лімфома - Макроглобулінемія Вальденстрема - терапевтичні опції</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Пацієнти з асимптоматичною макроглобулінемією Вальденстрема можуть спостерігатися без ініціальної терапії	IV	113
Пацієнтам із симптомами або прогресією макроглобулінемії Вальденстрема може бути застосований лише плазмаферез	III	115, 116

### **Рецидив або рефрактерний перебіг захворювання**

При рецидиві/рефрактерному перебігу захворювання терапія на основі алкілюючих агентів (циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон) була порівняна із монотерапією флударабіном.<sup>122</sup> Використовували загальноприйняті критерії відповіді, рівні відповідей склали 11% та 30% відповідно (P = 0.02), з середньою тривалістю відповіді 3 та 19 місяців відповідно (P < 0.01), та найвищою вільною безрецидивною виживаністю при використанні флударабіну (P < 0.01). Не дивлячись на це, не виявлено ніякої відмінності для загальної виживаності (P=0.89). Ці рівні відповідей підтверджуються в попередньому результаті дослідженні 2-ї фази ефективності



аналогів нуклеозиду, де частота відповіді склала 45% у групі 2-CdA та в 31% в групі флударабіну.<sup>113</sup> Немає ніяких порівняльних досліджень щодо призначення цих двох нуклеозидних аналогів. Тому при виявленні рецидиву захворювання або рефрактерному перебігу, застосування аналогів нуклеозиду – флударабіну або кладрибіну, є більш ефективним ніж терапія алкілюючими препаратами.

<b>Настанова — Індолентні лімфоми — Лімфома Вальденстрема — відповідь на терапію</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
У пацієнтів з рецидивом МВ, нуклеозидні аналоги (кладрибін або флударабін) асоціюються з найвищим рівнем відповіді та більш стійким контролем стану захворювання, ніж алкілюючі агенти/терапія антрациклінами.	II	122
Ритуксимаб може активно використовуватися як монотерапія при рецидив/рефрактерній МВ.	III	123-125
Комбінація флударабіну та ритуксимабу має найвищий рівень активності при використанні Їх при рецидиві/рефрактерній МВ.	III	126

При використанні Талідоміду<sup>127</sup> рівень відповіді на терапію складає 25%, але її тривалість дуже коротка, що вказує на неможливість його використання у вигляді монотерапії. Інтерферон продемонстрував незначну активність та може розглядатися як підтримуюча терапія, забезпечуючи стійкість досягнутої відповіді.<sup>128</sup>

#### **Моноклональні антитіла – ритуксимаб**

У пацієнтів, що не отримували лікування, рівень відповіді на терапію ритуксимабом досягає 35%.<sup>125</sup> В дослідженні 2 фази пацієнтів з рецидивом/рефрактерним перебігом при використанні ритуксимабу кумулятивний рівень відповіді склав 36% (23/64), із середньою тривалістю відповіді 7–15 місяців.<sup>124-126</sup> Комбінація флударабіну та Мабтери показала ефективність та добру толерантність у II фазі дослідження у хворих із рецидивом/рефрактерним перебігом захворювання, із загальною відповіддю на терапію 65%.<sup>126</sup> На основі отриманих даних доведено переваги такого комбінованого лікування в порівнянні з тільки хіміотерапією, що містить флударабін, при терапії індолентних лімфопроліферативних захворювань, в тому числі й макроглобулінемії Вальденстрема. Ця комбінація виявилася дуже вдалим лікуванням для пацієнтів із рецидивом/рефрактерністю захворювання.

#### **Інші рекомендації**

Спленектомія може бути ефективною при спленомегалії та цитопенії, які викликані секвестрацією клітин периферичної крові в селезінці або аутоімунними процесами.

Для хворих із часто виникаючими доведеними інфекціями при виявленні гіпогамаглобулінемії, рекомендовано регулярна замісна терапія внутрішньовенними препаратами імуноглобуліну.

В окремих випадках на практиці може бути використана високодозова терапія та аутологічна або аллогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, за допомогою якої можна досягти тривалого контролю над захворюванням, але з суттєвими ускладненнями та деяким ризиком смертності в групі пацієнтів похилого віку.<sup>129</sup> Недостатньо даних для визначення, чи може проведення аллогенної трансплантації стовбурових клітин у даної групи пацієнтів бути таким же ефективним, як у хворих з іншими індолентними лімфопроліферативними захворюваннями.

Приблизно у 10% цих пацієнтів розвиваються різноманітні форми гістологічної трансформації, з несприятливим результатом, які обумовлені попереднім лікуванням.

### 12.10 Лімфома маргінальної зони селезінки

#### Резюме клініко-патологічних даних

Клініка	Селезінка, лімфовузли в воротах селезінки, кістковий мозок та периферична кров. Кістковий мозок зазвичай уражений. Характерні аутоімунна тромбоцитопенія або анемія.
Морфологія	Кров: ворсинчасті лімфоцити +/- плазмоцитоїдні форми. Селезінка: малі круглі лімфоцити наповнюють маргінальну зону селезінки та заміщають мантийну зону та гермінагенні центри. Периферична зона незначно збільшена та збіднена клітинами. +/- плазмоцитарна диференціація. Червона пульпа уражена.  Лімфатичний вузол: нодулярний тип, заміщення фолікулів, але не по типу 'маргінальної зони'. Синуси розширені.
Імунофенотип	SIgM+ SigD+, CD19+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD43-, cyclinD1-, CD103-.
Генетика	Втрата алелі 7q21–32  t(11;14) та трисомія 3 може бути перехресною з мантийноклітинною та екстранодальною лімфою маргінальної зони.

Встановлено, що середня виживаність пацієнтів складає тринадцять років<sup>130</sup>. До несприятливих факторів прогнозу відносяться: похилий вік, анемія, тромбоцитопенія та лімфоцитоз.

#### Ключові положення

##### Лімфома маргінальної зони селезінки

На сьогоднішній день немає проспективних досліджень, на основі яких можна надати певні рекомендації в цій області. Усі доступні дані отримані при ретроспективному аналізі. Виходячи з цього, можуть бути зроблені наступні рекомендації:

1. Раціональне спостереження, без активного втручання, для пацієнтів, в яких асимптоматичний стабільний лімфоцитоз, та незначні, стабільні та асимптоматичні цитопенії.<sup>130, 131</sup>

2. Пацієнтам повинен проводитися скринінг на гепатит С. Виявлений активний гепатит С – це схильність до імунологічно стрімкого розвитку лімфоми, специфічне лікування гепатиту С може бути асоційовано з суттєвою регресією лімфоми.<sup>7</sup>

3. У пацієнтів, які мають прогресуючу або симптоматичну спленомегалію та ураження кісткового мозку, спленектомія – домінуюча терапія, яка може бути виконана.<sup>130-132</sup> Спленектомія призводить до сприятливої клінічної відповіді в ~90% пацієнтів. Близько 50% в подальшому не будуть потребувати будь-якої терапії. Відомо, що пацієнти, яким спочатку була проведена спленектомія, мають вищу вірогідність виживаності, ніж ті, які спочатку були проліковані хіміотерапією.<sup>130</sup>

4. При прогресії захворювання після спленектомії або при симптоматичній екстраспленічній хворобі, необхідно проведення системної хіміотерапії або монотерапії алкілюючими агентами, наприклад, хлорамбуцилом<sup>131</sup> або флударабіном<sup>133,134</sup>. Ці раціональні альтернативи ґрунтуються на обмежених даних, які не порівнювалися в дослідженнях. СНОР не є кращим за більш просту терапію алкілюючими препаратами.<sup>132</sup>

Приблизно у 10% цих пацієнтів розвиваються різноманітні форми гістологічної трансформації, з несприятливими результатом, які обумовлені попереднім лікуванням.<sup>135</sup>

### 12.11 Список літератури

1. Liu Q, Fayad L, Hagemester FB, et al. Stage IV indolent lymphoma: 25 years of treatment progress. *Blood* 2003; 398a.
2. Horning SJ. Follicular lymphoma: have we made any progress? *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 23–7.
3. Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002; 99: 4265–75.
4. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909–18.
5. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244.
6. Campbell JK, Matthews JP, Seymour JF, Wolf MM, Juneja SK. Optimum trephine length in the assessment of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 273–6.
7. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villouslymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 89–94.
8. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, MacManus M, Hicks RJ. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4: 43–9.
9. Roach PJ, Cooper RA, Arthur CK, Ravich RB. Comparison of thallium-201 and gallium-67 scintigraphy in the evaluation of non-Hodgkin's lymphoma. *Aust N Z J Med* 1998; 28: 33–8.
10. MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282–90.
11. MacManus MP, Hoppe RT. Overview of treatment of localized low-grade lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 901–18.
12. MacManus MP, Seymour JF. Management of localized low-grade follicular lymphomas. *Australas Radiol* 2001; 45: 326–34.
13. Fuks Z, Kaplan HS. Recurrence rates following radiation therapy of nodular and diffuse malignant lymphomas. *Radiology* 1973; 108: 675–84. 206 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lymphoma
14. Kamath SS, Marcus RB, Jr., Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 563–8.
15. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1219–27.
16. Engelhard M, Stuschke M. Report on workshop: UICC workshop 'Therapy of NHL in early stages'. Part 1: Follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2001; 80 Suppl 3: B13–B15.
17. Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 643–51.

18. Pinto A, Hutchison RE, Grant LH, Trevenen CL, Berard CW. Follicular lymphomas in pediatric patients. *Mod Pathol* 1990; 3: 308–13.
19. Lorscheich RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002; 99: 1959–64.
20. Atra A, Meller ST, Stevens RS, et al. Conservative management of follicular non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *Br J Haematol* 1998; 103: 220–3.
21. Soubeyran P, Eghbali H, Trojani M, Bonichon F, Richaud P, Hoerni B. Is there any place for a wait-and-see policy in stage I0 follicular lymphoma? A study of 43 consecutive patients in a single center. *Ann Oncol* 1996; 7: 713–8.
22. Kelsey SM, Newland AC, Hudson GV, Jelliffe AM. A British National Lymphoma Investigation randomised trial of single agent chlorambucil plus radiotherapy versus radiotherapy alone in low grade, localised non-Hodgkins lymphoma. *Med Oncol* 1994; 11: 19–25.
23. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, Anderson L, Linch DC. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994; 69: 1088–93.
24. Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T. Prognostic factors in nodular lymphomas: a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 489–97.
25. Pendlebury S, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A. Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1995; 36: 167–71.
26. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I–II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2115–22.
27. Carde P, Burgers JM, van Glabbeke M, et al. Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: the 1975–1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radiother Oncol* 1984; 2: 301–12.
28. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, et al. Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I–II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 125–34. Low-grade lymphoma 207
29. Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS, et al. A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I–II non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983; 52: 1–7.
30. Canellos GP, DeVita VT, Young RC, Chabner BA, Schein PS, Johnson RE. Therapy of advanced lymphocytic lymphoma a preliminary report of a randomized trial between combination chemotherapy (CVP) and intensive radiotherapy. *Br J Cancer* 1975; 31 SUPPL 2:474–80.
31. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, Myers J, Clarkson BD, Straus DJ. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer* 1993; 71: 2342–50.
32. Advani R, Rosenberg S, Warnke R, Dorfman R, McCormick B, Allen J, Horning S. No initial therapy for stage I/II follicular lymphomas. Excellent results with long term follow up. *Ann.Oncol.* 13(Suppl. 2), 26. 2002.
33. MacManus MP, Rainer Bowie CA, Hoppe RT. What is the prognosis for patients who relapse after primary radiation therapy for early-stage low-grade follicular lymphoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 365–71.
34. Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, Colby TV, Kaplan HS. The role of radiation therapy in the management of stage III follicular lymphomas. *J Clin Oncol* 1984; 2: 841–8.
35. Murtha AD, Rupnow BA, Hansosn J, Knox SJ, Hoppe R. Long-term follow-up of patients with stage III follicular lymphoma treated with primary radiotherapy at Stanford University. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 3–15.

36. Jacobs JP, Murray KJ, Schultz CJ, et al. Central lymphatic irradiation for stage III nodular malignant lymphoma: long-term results. *J Clin Oncol* 1993; 11: 233–8.
37. McLaughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, et al. Stage III follicular lymphoma: durable remissions with a combined chemotherapy-radiotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1987; 5: 867–74.
38. Ha CS, Cabanillas F, Lee MS, et al. A prospective randomized study to compare the molecular response rates between central lymphatic irradiation (CLI) and intensive alternating triple chemotherapy (ATT) in the treatment of stage I–III follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S211–S212.
39. Solal-Celigny P, Bernard J, Roy P. Follicular lymphoma international prognostic project. *Ann.Oncol.* 13(Suppl.), 18. 2002.
40. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993; 20: 75–88.
41. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT, Jr. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; 25: 11–6.
42. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516–22.
43. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1110–7.
44. O'Brien ME, Easterbrook P, Powell J, et al. The natural history of low grade non-Hodgkin's lymphoma and the impact of a no initial treatment policy on survival. *Q J Med* 1991; 80: 651–60.
45. Jones SE, Grozea PN, Metz EN, et al. Superiority of adriamycin-containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1979; 43: 417–25.
46. Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F, Glick JH, Davis TE, O'Connell MJ. Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 769–75.
47. Lister TA, Cullen MH, Beard ME, et al. Comparison of combined and single-agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma of favourable histological type. *Br Med J* 1978; 1: 533–7.
48. Portlock CS, Rosenberg SA, Glatstein E, Kaplan HS. Treatment of advanced non-Hodgkin's lymphomas with favorable histologies: preliminary results of a prospective trial. *Blood* 1976; 47: 747–56.
49. Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G, et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2: 67–71.
50. Lepage E, Sebban C, Gisselbrecht C, et al. Treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas: assessment of doxorubicin in a controlled trial. *Hematol Oncol* 1990; 8: 31–9.
51. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003; 21: 5–15.
52. Aviles A, Delgado S, Fernandez R, Talavera A, Neri N, Huerta-Guzman J. Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial. *Eur J Haematol* 2002; 68: 144–9.
53. Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, et al. Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1336–41.

54. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. N Engl J Med* 1993; 329: 1608–14.
55. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2332–8.
56. Cole BF, Solal-Celigny P, Gelber RD, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b treatment for advanced follicular lymphoma: an aid to clinical decision making. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2339–44.
57. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 1998; 91: 2955–60.
58. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. Molecular response assessed by PCR is the most important factor predicting failure-free survival in indolent follicular lymphoma: update of the MDACC series. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 137–40.
59. Imrie KR, Linch DC, Czuczman MS. Debate on the conservative and aggressive treatment options for the optimal management of indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Drugs* 2002; 13 Suppl 2: S19–S24.
60. Tsimberidou AM, McLaughlin P, Younes A, et al. Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood* 2002; 100: 4351–7.
61. McLaughlin P, Rodriguez MA, Hagemester FB, Romaguera J, Sarris AH, Younes A, Dang NH, Goy A, Samaniego F, Hess M. Stage IV indolent lymphoma: a randomized study of concurrent vs. sequential use of FND chemotherapy (fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone) and rituximab (R) monoclonal antibody therapy, with interferon maintenance. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 22, 564. 2003.
62. Czuczman MS. Immunochemotherapy in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 11–7.
63. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 36–40.
64. Hiddemann W, Dreyling MH, Forstpointner R, Kneba M, Woermann B, Lengfelder E, Schmits R, Resier M, Metzner B, Schmitz N, Truemper L, Eimermacher M, Parwaresch R. Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma — results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 11(Suppl.), 104a. 2003.
65. Dreyling MH, Forstpointner R, Repp R, Hermann S, Haenel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Combined immunochemotherapy (R-FCM) results in superior remission and survival rates in recurrent follicular and mantle-cell lymphoma — final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 102(Suppl.), 103a–103A. 2003.
66. Forstpointner R, Hanel A, Repp R, et al. [Increased response rate with rituximab in relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas — results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2253–8.
67. Coiffier B, Neidhardt-Berard EM, Tilly H, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol* 1999; 10: 1191–7.
68. Smalley RV, Weller E, Hawkins MJ, et al. Final analysis of the ECOG I-COPA trial (E6484) in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with interferon alfa (IFN-alpha2a) plus an anthracycline-based induction regimen. *Leukemia* 2001; 15: 1118–22.
69. Andersen JW, Smalley RV. Interferon alfa plus chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up. *N Engl J Med* 1993; 329: 1821–2.

70. Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, et al. Maintenance of remission with human recombinant interferon alfa-2a in patients with stages III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 41–7.
71. Fisher RI, Dana BW, LeBlanc M, et al. Interferon alpha consolidation after intensive chemotherapy does not prolong the progression-free survival of patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of the Southwest Oncology Group randomized phase III study 8809. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2010–6.
72. Rohatiner A, Radford J, Deakin D, et al. A randomized controlled trial to evaluate the role of interferon as initial and maintenance therapy in patients with follicular lymphoma. *Br J Cancer* 2001; 85: 29–35.
73. Rohatiner AZS, Gregory W, Peterson B, Smaller R, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, Bijmens L, Unterhalt M, Chisesi T, Aviles A, Lister TA. A meta-analysis (MA) of randomised trials evaluating the role of interferon (IFN) as treatment for follicular lymphoma (FL). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 17, 4a. 1998.
74. Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004.
75. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1470–80.
76. Klasa RJ, Meyer RM, Shustik C, et al. Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4649–54.
77. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453–63.
78. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995; 13: 140–7.
79. Arnold S, Freedman, Neuberger D, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 1999; 94: 3325–33.
80. Rohatiner AZ, Johnson PW, Price CG, et al. Myeloablative therapy with autologous bonemarrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. *J Clin O* . Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. *Blood* 2001; 97: 404–9.
82. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol* 2000; 11: 1585–90.
83. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918–27.
84. Sebban C, Belanger C, Brousse N, et al. Comparison of CHVP+Interferon with CHOP followed by autologous stem cell transplantation with TBI conditioning regimen in untreated patients with high tumour burden follicular lymphoma: results of the randomised GELF94 trial (GELA study group). *Blood* 2003; 102.
85. Deconinck E, Foussard C, Bertrand P, et al. Value of autologous stem cell transplantation in first line therapy of follicular lymphoma with high tumour burden: final results of the GEOLAMS 064 Trial. *Blood* 2003; 102.

86. Annual report of the International Bone Marrow Transplant Registry. 2003. International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR).
87. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 4201–5.
88. van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 1998; 92: 1832–6.
89. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756–63.
90. Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al. Transplant-lite: induction of graft-versusmalignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2817–24.
91. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001; 98: 3595–9.
92. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 4310–6.
93. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4157–64.
94. Thieblemont C, de la Fouchardiere A, Coiffier B. Nongastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Clin Lymphoma* 2003; 3: 212–24.
95. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000; 31: 263–8.
96. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for association between chlamydia psittaci infection and ocular adnexal lymphoma. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 2003; 565.
97. Pariente D, Anaya JM, Combe B, et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Med* 1992; 1: 337–42.
98. Aozasa K. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of thyroid lymphoma. *Acta Pathol Jpn* 1990; 40: 459–68.
99. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101: 2489–95.
100. Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, et al. Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1254.
101. Liao Z, Ha CS, McLaughlin P, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with initial supradiaphragmatic presentation: natural history and patterns of disease progression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 399–403.
102. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1916–21.
103. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2486–92.
104. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in lowgrade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2524–9.



105. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003; 102: 2741–5.
106. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3872–7.
107. Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, et al. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 546–53.
108. Baldini L, Brugiatielli M, Luminari S, et al. Treatment of indolent B-Cell nonfollicular lymphomas: final results of the LL01 randomized trial of the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1459–65.
109. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995; 85: 1075–82.
110. Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood* 2000; 95: 1950–6.
111. Ghia P, Prato G, Scielzo C, et al. Monoclonal CD5+ and CD5- B lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. *Blood* 2003; 2003–9.
112. Rawstron A. Subclinical monoclonal CD5+ B-cell expansions. *Leuk Lymphoma* 2003; S4.
113. Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Mouloupoulos LA, Sfikakis P, Dalakas M. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 214–26.
114. Morel P, Monconduit M, Jacomy D, et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report on 232 patients with the description of a new scoring system and its validation on 253 other patients. *Blood* 2000; 96: 852–8.
115. SCHWAB PJ, FAHEY JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med* 1960; 263: 574–9.
116. Buskard NA, Galton DA, Goldman JM, et al. Plasma exchange in the long-term management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Can Med Assoc J* 1977; 117: 135–7.
117. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000; 108: 737–42.
118. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 1994; 83: 1452–9.
119. MacKenzie MR, Fudenberg HH. Macroglobulinemia: an analysis for forty patients. *Blood* 1972; 39: 874–89.
120. Facon T, Brouillard M, Duhamel A, et al. Prognostic factors in Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1553–8.
121. Johnson SA. Nucleoside analogues in the treatment of haematological malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 929–43.
122. Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001; 98: 2640–4.
123. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2327–33.
124. Byrd JC, White CA, Link B, et al. Rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: preliminary evidence of clinical activity. *Ann Oncol* 1999; 10: 1525–7.

125. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2002; 3: 163–6.
126. Treon SP, Wasi P, Emmanouilides CA, Frankel SR, Kimby E, Lister A, Morel P, Kelliher A, Branagan A, Preffer F, Anderson K. Combination therapy with rituximab and fludarabine is highly active in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 100(Suppl. 1), 211a. 2002.
127. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with thalidomide. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3596–601.
128. Rotoli B, De Renzo A, Frigeri F, et al. A phase II trial on alpha-interferon (alpha IFN) effect in patients with monoclonal IgM gammopathy. *Leuk Lymphoma* 1994; 13: 463–9.
129. Anagnostopoulos A, Giralt S. Stem cell transplantation (SCT) for Waldenstrom's macroglobulinemia (WM). *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 943–7.
130. Parry-Jones N, Matutes E, Gruszka-Westwood AM, Swansbury GJ, Wotherspoon AC, Catovsky D. Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: a report on 129 patients. *Br J Haematol* 2003; 120: 759–64.
131. Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: natural history and response to therapy in 50 cases. *Br J Haematol* 1991; 78: 206–9.
132. Chacon JI, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood* 2002; 100: 1648–54.
133. Lefrere F, Hermine O, Belanger C, et al. Fludarabine: an effective treatment in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia* 2000; 14: 573–5.
134. Bolam S, Orchard J, Oscier D. Fludarabine is effective in the treatment of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Br J Haematol* 1997; 99: 158–61.
135. Camacho FI, Mollejo M, Mateo MS, et al. Progression to large B-cell lymphoma in splenic marginal zone lymphoma: a description of a series of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1268–76.

## РОЗДІЛ 13. АГРЕСИВНІ ЛІМФОМИ

### 13.1 Вступ

Для даної групи лімфом характерні агресивні риси. Ці типи лімфом надзвичайно чутливі до хіміотерапії, що робить їх виліковними у більшості хворих.

Патогістологічно до даної групи захворювань відносять лімфоми зі зрілих В та Т-лімфоцитів, згідно класифікації ВООЗ<sup>1</sup>

До них відносяться:

- В-клітинні:
  1. Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ)
  2. Лімфома мантийної зони
  3. Медіастинальна (тимічна) В-великоклітинна лімфома
  4. Інтраваскулярна великоклітинна лімфома
  5. Первинна лімфома серозних порожнин
- Т-клітинні:
  1. Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома
  2. Периферична Т-клітинна лімфома, не уточнена (ПТКЛ)
  3. Екстранодальна НК/Т-клітинна
  4. Гепатоспленічна Т-клітинна лімфома
  5. Анапластична великоклітинна лімфома (АВКЛ)

### 13.2 Епідеміологія

Агресивні лімфоми нараховують близько 50 % всіх лімфом. Найчастіше зустрічається ДВВКЛ, що складає 30-40 % всіх лімфом у дорослих.<sup>2</sup> Середній вік пацієнтів 60 років, однак вікові межі досить великі, захворюваність збільшується з віком.

Частота специфічних підтипів згідно ВОЗ:

- ДВВКЛ 30,6 %
- Лімфома мантийної зони 6,0 %
- Медіастинальна ВКВЛ 2,4 %
- ПТКЛ 7,6 %
- АВКЛ 2,4 %

### 13.3 Клінічна картина

Зазвичай пацієнти звертаються до лікаря з приводу пухлинної маси нодальної чи екстранодальної локалізації, що швидко збільшується у розмірах. У 40 % випадків відмічаються екстранодальні ураження. Найпоширеніша екстранодальна локалізація – це шлунково-кишковий тракт (шлунок чи ілеоцекальна область). Теоретично екстранодальне ураження може бути і первинною локалізацією, а саме: кістки, шкіра, центральна нервова система, яєчка, грудна залоза.

Зазвичай, ДВВКЛ виникає *de novo*, однак у деяких випадках, ДВВКЛ виникає у результаті трансформації індолентної лімфоми, наприклад, фолікулярної лімфоми, В-клітинної лімфоми маргінальної зони, лімфоми Ходжкіна підтипу нодулярного лімфоїдного переважання. У пацієнтів з імунодефіцитом підвищений ризик розвитку ДВВКЛ. У цих випадках пухлини часто позитивні на вірус Епштейн-Барра (ЕБВ).

### 13.4 Стадіювання

Процес стадіювання аналогічний до такого, що рекомендований при лімфомі Ходжкіна (див.розділ 11):

1. Анамнез захворювання і загальний огляд
2. Рентгенологічні дослідження: рентгенографія грудної клітки, КТ грудної порожнини, черевної порожнини і малого тазу
3. Розгорнутий аналіз крові, рутинне біохімічне дослідження крові, в тому числі ЛДГ, сечова кислота.
4. Біопсія кісткового мозку
5. Діагностична люмбальна пункція в певних випадках (ураження пара назальних синусів, лімфома яєчок, ураження кісткового мозку, більше двох факторів несприятливого прогнозу згідно з МПІ).
6. Функціональні дослідження – ПЕТ дослідження або сканування з галієм. На сьогодні вважається, що ПЕТ більш чутливий метод для встановлення стадії захворювання у порівнянні зі скануванням з галієм.<sup>3</sup>
7. Багатопроєкційне радіологічне дослідження серця чи ехокардіографічне дослідження при необхідності.
8. Стадіювання згідно з Ann Arbor (таблиця 11.1)

#### 13.4.1 Міжнародний прогностичний індекс

Прогностичні фактори до початку терапії мають надзвичайно велике значення для визначення тактики лікування та прогнозу захворювання. Міжнародний прогностичний індекс (МПІ) був визначений на основі результатів дослідження 2031 хворих на агресивну лімфому, що отримували схеми хіміотерапії на основі доксорубіцину. П'ять факторів до початку лікування виявилися незалежними маркерами прогнозу. До них відносяться: вік ( $\leq 60$  років проти  $\geq 60$  років), стадія I і II проти III і IV, число екстранодальних уражень ( $\leq 1$  проти  $> 1$ ), статус згідно Східної Кооперативної Онкологічної Групи (ECOG) (0 чи 1 проти  $\geq 2$ ), ЛДГ сироватки крові (нормальне проти підвищеного).

В таблиці 13.1 продемонстровано цінність індексу, який необхідно визначати для кожного пацієнта перед початком терапії.

**Таблиця 13.1 Міжнародний Прогностичний Індекс**

Група ризику	число факторів	% хворих	% повних відповідей	5-річна виживаність, %
Низька	0-1	35	87	73
Низька проміжна	2	27	66	51
Висока проміжна	3	22	54	43
Висока	4-5	16	34	26

Нещодавно, генотипування методом мікроеррей на сДНК дозволило прогнозувати відповідь на терапію шляхом визначення специфічних ознак експресії генів.<sup>5</sup> ДВВКЛ можна прогностично поділити на дві значні підгрупи із В-подібних клітин гермінативного центру (ГВК), активованих В-подібних клітин (АВК) і тип 3 профілю генної експресії, змішаний.<sup>6,7</sup>

У групі ГВК значно краща виживаність у порівнянні з групою АВК. Тип 3 є гетерогенним, однак прогноз поганий, аналогічно до групи АВК. Нещодавно визначати належність до ГВК чи АВК стало можливим і за допомогою імуногістохімічного дослідження, а не тільки за допомогою сДНК мікроеррей методу.<sup>8</sup>

### 13.5 Лікування агресивних лімфом

#### 13.5.1 Загальні положення

Лікувальний план кожного пацієнта слід складати мультидисциплінарно за участю, як мінімум, гематолога/клінічного онколога та радіолога.

Лікувальний план повинен враховувати гістологічний підтип, стадію, МПІ, вік, наявність супутньої патології та загальний стан.

Тактика лікування пацієнтів з агресивними лімфомами повинна бути направлена, при можливості, на повне вилікування хворого за допомогою ініціальної терапії (терапії першої лінії). Основним принципом лікування є комбінація хімотерапевтичних агентів, у деяких пацієнтів може бути корисним додавання променевої терапії. Хірургічне лікування відіграє незначну роль в терапії даної патології.

Рецидив чи неможливість досягти повної відповіді на терапію свідчать про поганий прогноз.

### 13.6 Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ)

#### Перелік клініко-патологічних особливостей

Клінічні	Нодальні чи екстранодальні вогнища уражень. Пухлина, що швидко збільшується. Часто дисемінована.
Морфологічні	Дифузні або частково інтерфолікулярні чи синусоїдальні. Варіанти: центробластна (у т.ч. мультилобарна форма), імунобластна, Т-клітинна/багата гістіоцитами, анапластична.
Імунофенотип	В більшості випадків SIg <sup>+</sup> (M>G>A), cytoIg <sup>+</sup> при плазматичному/імунобластному підтипі. CD19 <sup>+</sup> , CD20 <sup>+</sup> , CD22 <sup>+</sup> , CD79a <sup>+</sup> . CD30 <sup>+</sup> у більшості анапластичних випадків і деяких неанапластичних випадках. Іноді CD5 <sup>+</sup> чи CD10 <sup>+</sup> . Bcl-2 <sup>+</sup> в меншості випадків. Bcl-6 <sup>+</sup> . Проліферативний індекс (Ki-67) високий, >90% рідко. Варіанти: (а) Плазмобластна EBER <sup>+</sup> , CD20 <sup>-</sup> , CD45 <sup>-</sup> , CD138 <sup>+</sup> (б) ДВВКЛ з експресією повної довжини IgA <sup>+</sup> , SIg <sup>+</sup> , ALK <sup>-</sup> , CD30 <sup>-</sup> , CD45 <sup>±</sup> , EMA <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD57 <sup>+</sup> .
Генетичні	В більшості випадків лімфом із постгермінального центру t(14;18) в 20-30 % bcl-6 наявний в 30 % Прогностично значимі

Терапія ДВВКЛ є моделлю радикальної протипухлинної терапії, що включає хімотерапію і променевою терапію. Наступні принципи терапії можна застосовувати і до інших агресивних лімфом.

#### 13.6.1 Терапія першої лінії хворих на ДВВКЛ

##### Ранні стадії

У 15-20 % пацієнтів діагноз встановлюють при локальній формі захворювання, що відповідає I чи II стадії. До 1980 року самостійна променева терапія була терапією першої лінії для хворих з локальними формами ДВВКЛ. Приблизно 50 % пацієнтів з I стадією і 20 % пацієнтів з II стадією захворювання залишаються живими без ознак рецидиву протягом 5 років.<sup>9</sup> Згідно результатів ретроспективного дослідження Стенфордського Університету, локального контролю вдалося досягнути у 70-80 % при дозі опромінення від 20 до 50 Гр.<sup>10</sup> У пацієнтів з

локальною формою та нормальним рівнем ЛДГ, променева терапія на уражені зони дає змогу досягти 70-80% 5-річної виживаності, що вільна без прогресії і може розглядатися як опція терапії для хворих при наявності протипоказань до проведення хіміотерапії. Більшість рецидивів розвиваються поза зоною опромінення.<sup>11</sup>

Кілька великих досліджень другої фази показали, що комбінованим методом терапії із застосуванням хіміотерапії та променевої терапії на уражені зони допомагає досягти довгострокового періоду виживання вільного від захворювання. У більшості цих досліджень, радіаційні поля були скорочені і дози опромінення були також нижче, ніж

коли випромінювання використовується в якості єдиного методу лікування. Найбільша серія показала, що використовуючи поєднання хіміотерапії на основі схем з доксорубіцином і опромінення уражених зон, досягається повна ремісія близька до 100%, а п'ятирічна виживаність більше 80%.<sup>12,13</sup>

Кілька спільних проспективних рандомізованих досліджень були проведені з урахуванням ролі

променевої терапії локалізованих стадій ДВБКЛ. Southwest Oncology Group (SWOG) рандомізували 401 пацієнтів з I ст і II ст агресивних лімфом, крім тих, що мають bulky (75% ДВБКЛ), яким було проведено до трьох циклів СНОР з послідуною ПТ на в дозі 40-55 Гр або до восьми циклів СНОР без ПТ.<sup>14</sup> Показники загальної виживаності та виживаності вільної від прогресії були кращими в групі з комбінованою терапією (для вільної від прогресії виживаності - 77% проти 64%,  $p = 0,03$ ; та для загальної виживаності - 82% проти 72%,  $p = 0,02$ ). Спостерігалась виражена токсичність, зокрема кардіотоксичність у пацієнтів, які отримували лише СНОР. В оновленні цього дослідження, при медіані спостереження вісім років, автори повідомили високий рівень частоти рецидиву і смертності від лімфоми, що виникають в період від п'яти до десяти років в групі пацієнтів, що отримували комбіновану терапію, наприклад, так криві перетинаються в сім років для вільної від прогресії захворюваності та в дев'ять років для загальної виживаності відповідно.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) провели дослідження лікування 352 пацієнтів з I ст (bulky > 10 см або екстранодальне ураження) та II стадії захворювання з застосуванням восьми циклів СНОР. 215 пацієнтів, що досягли повної відповіді були рандомізовані в групи без подальшого лікування та в групи, що отримували променево терапію на уражені зони в дозі 30 Гр для пацієнтів, що досягли часткової відповіді, або 40 Гр для хворих в вільному від прогресії періоді. Виживання без ознак захворювання і загальну виживаність більше п'яти для групи комбінованої хіміопроменевої терапії (73% проти 58%,  $p = 0,03$  і 84% проти 70%,  $P = 0,06$ ) відповідно. 10-літня виживаність вільна від захворювання була на користь комбінованої терапії ( $P = 0,05$ ), але не було ніякої відмінності з загальною виживаністю,  $P = 0,24$ .<sup>15,16</sup>

Groupe d'Etudes-de-de l'lymphomes Adultes (GELA) повідомили про дослідження у пацієнтів старших 60 років зі стадією I і II агресивної лімфоми і з поправкою на вік ІРІ нуль. Пацієнти були рандомізовані в групи від чотирьох циклів СНОР проти чотирьох циклів СНОР плюс ПТ на уражені зони в дозі 40 Гр. Не було різниці в досягненні повної відповіді (ПВ), загальної виживаності (ЗВ) та виживаності вільної від захворювання (ВВЗ). Однак, для пацієнтів старше 70 років, загальна виживаність була краще в групі, що одержувала лише СНОР.<sup>17</sup>

Інше дослідження GELA при порівнянні трьох циклів СНОР з послідуною ПТ на зони ураження 30-40 Гр з хіміотерапією АСВР (доксорубіцин, циклофосфамід, віндезин, блеоміцин, преднізолон), з послідуною хіміотерапією консолідації з метотрексатом, іфосфамідом, етопозидом і цитарабіном. У 631 пацієнтів з низьким рівнем ризику, з локалізованими стадіями захворювання безпідійна виживаність та загальна виживаність були 74% і 80% для СНОР плюс випромінювання в порівнянні з 83% і 89% для групи, в якій використовували комплекс послідовних хіміотерапії ( $p = 0,004$  і  $p = 0,02$  відповідно).<sup>18</sup>

**Коментар робочої групи:**

Станом на 01.05.2013р. лікарський засіб віндезин не зареєстрований в Україні.

Настанова - рекомендоване лікування для локалізованих стадій агресивної лімфоми	Рівень доказовості	Посилання
Пацієнтам з I ст захворювання без bulky, з нормальним рівнем ЛДГ та статусом за ECOG <1 показано лікування, що включає 3 курси СНОР та ПТ на уражені зони в дозі 30-40 Гр	II-III	9-14
Пацієнтам з I,II ст та bulky, високим рівнем ЛДГ, станом за ECOG >2 і/ або 3 і більше вогнищ ураження показано лікування: 6-8 курсів СНОР та послідуною ПТ на уражені ділянки.	II	15,16
Променева терапія може бути необов'язковою у пацієнтів похилого віку.	II	17
Пацієнти групи низького ризику з локалізованими стадіями агресивної лімфоми потребують лікування більш інтенсивними схемами хіміотерапії, обминаючи променеви терапію.	II	18

### ***Початкове лікування поширених стадій ДВБКЛ***

Для пацієнтів з пізніми стадіями захворювання (стадії III і IV), найбільш ефективним методом лікування є комбінована хіміотерапія. До розвитку мультиагентних схем хіміотерапії медіана виживання хворих із ДВБКЛ була менше одного року.

Комбінована хіміотерапія показала високу ефективність в лікуванні агресивних лімфом. СНОР режим був вперше описаний в 1975 році. Він був вивчений детально в рандомізованих клінічних дослідженнях. Стандартна схема СНОР складається з циклофосфаміду 750 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцину 50 мг/м<sup>2</sup>, вінкрисдин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (максимум 2,0 мг) і преднізону (або преднізолону) 100 мг / день протягом п'яти днів (нестандартну дозу використано в деяких дослідженнях 40 мг/м<sup>2</sup>). Лікування повторюється через 21 день.<sup>19</sup>

Були зроблені спроби збільшити показник повної відповіді і знизити частоту рецидивів шляхом розробки схем другого і третього покоління на основі концепції потужності дози. Вони були основані на призначенні більшої кількості активних препаратів (як правило, від шести до восьми) на максимально можливу дозу препарату в одиницю часу. Ці схеми включають м-ВАСОД (метотрексат, блеоміцин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, дексаметазон), ProMACE-CytaBOM (преднізолон, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, а потім цитарабіну, блеоміцин, вінкрисдин і метотрексат) і MАСOP-B (Метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон і блеоміцин). Тим не менше, рандомізовані дослідження, які порівнюють СНОР зі схемами другого і третього покоління не в змозі показати будь-яку перевагу нових режимів. За даними міжгрупового дослідження SWOG / ECOG фази III при порівнянні більше чотирьох схем не виявили відмінностей в досягненні повної ремісії без прогресування (близько п'яти років 33-38%) або загальної виживаності (близько п'яти років 45-46%).<sup>20</sup> Мета-аналіз цих досліджень підтвердив еквівалентність СНОР іншим режимам.<sup>21</sup>

Немає ніяких рандомізованих досліджень, які порівнюють ефективність і токсичність шести та восьми циклів СНОР. Загальноприйнятою практикою є дати два додаткових циклів СНОР після підтвердження повної ремісії, до мінімум шести циклів, так як більшість пацієнтів досягнення повної відповіді після чотирьох.

### ***Модифіковані режими СНОР***

Зміни схеми СНОР (СНОР-подібних), загалом намагалися відтворити або поліпшити ефективність СНОР зі зниженням токсичності. У цих схемах, доксорубіцин змінений на інший

антрациклін або мітоксантрон. Численні рандомізовані дослідження фази III, які порівнюють ці схеми до СНОР показали однакову ефективність і токсичність.<sup>22-24</sup>

#### **Коментар робочої групи:**

До модифікованих схем поліхіміотерапії СНОР, які показали достатню ефективність, відносяться: курс CNOP з або без ритуксимабу (Fernando Hurtado de Mendoza, B. Beltran CNOP Chemotherapy in Elderly Patients with High Grade Non-Hodgkin Lymphoma. Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2001 (abstr 2671). E. L. Raefsky, F. A. Greco, D. R. Spigel Brief duration rituximab(R)/chemotherapy (CNOP or CVP) followed by maintenance rituximab in elderly/poor performance status patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7577), а також курси CEPP (Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1990 Oct 1;76(7):1293-8.), CEOP (Economopoulos T, Psyrris A, Dimopoulos MA CEOP-21 versus CEOP-14 chemotherapy with or without rituximab for the first-line treatment of patients with aggressive lymphomas: results of the HE22A99 trial of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Cancer J. 2007 Sep-Oct;13(5):327-34). Доказова база для цих схем обмежена, але вони можуть бути рекомендовані для пацієнтів зі зниженою функцією лівого шлуночка.

<b>Настанова - рекомендоване лікування для поширених стадій ДВБКЛ</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Режим хіміотерапії СНОР дає результати еквівалентні іншим режимам, але має меншу токсичність.	II	19-24

#### **Ритуксимаб зі стандартним курсом СНОР**

Ритуксимаб представляє собою хімерні людські/мишині IgG1 моноклональні антитіла, що специфічно зв'язуються з антигеном CD20 на поверхні В-клітин. Він діє як шляхом комплемент-опосередкованої, так і антитіл-залежної цитотоксичності. Також він спричиняє апоптоз і сенсibiliзує хеморезистентні людські лімфомні клітинні лінії до цитотоксичної терапії.<sup>25</sup>

Введення тільки ритуксимабу в дозі 375 мг/м<sup>2</sup> на тиждень дає змогу досягнути 31% відповідей у рецидивних форм ДВБКЛ.<sup>26</sup>

Додавання ритуксимабу до схеми СНОР детально вивчалось в клінічних дослідженнях. Висока частота відповідей зареєстрована в II фазі клінічних досліджень. В дослідженні II фази 33 пацієнтам проведено 6 курсів R-СНОР, повну відповідь досягнуто у 76% випадків, безпрогресна виживаність склала 88% при медіані спостереження 31 місяць.<sup>27</sup>

Група GELA у дослідженні III фази, в якому взяли участь 399 первинних хворих похилого віку (від 60 до 80 років) з пізніми стадіями ДВБКЛ, проаналізувала дві групи хворих, що отримували стандартний курс СНОР кожні 3 тижні проти аналогічного курсу СНОР з додаванням ритуксимабу (375 мг/м<sup>2</sup>) у перший день кожного з 8 курсів (R-СНОР). Пацієнтів було стратифіковано за кількістю балів згідно МПІ адаптованого до віку (0-1 проти 2-3). Частота повних відповідей (ПВ)/повних відповідей непідтверджених збільшилися з 63 % до 76 % (P=0,005). Безподійна виживаність була довшою в групі R-СНОР як результат меншої частоти рецидивів та прогресії (P<0,001). 2-річна ЗВ склала 57% в групі пацієнтів, що отримували СНОР і 70% в групі R-СНОР. (P=0,007). При додаванні ритуксимабу не відмічалось збільшення токсичності, що дозволяло зберегти інтенсивність курсу СНОР. Переваги курсу R-СНОР були зареєстровані в усіх групах пацієнтів, в тому числі як в групі низького ризику (МПІ 0-1), так і в групі високого ризику (МПІ 2-3), однак більше в групі низького ризику. Оновлені дані цього дослідження були представлені на зустрічі Американського спілки гематологів (ASH) у 2003



році і засвідчили, що отримані результати зберігаються при довшому періоді спостереження. Чи можуть дані результати бути екстрапольовані на молодих пацієнтів чи на хворих з ранніми стадіями хвороби необхідно з'ясувати у подальших дослідженнях.<sup>28, 29</sup>

Виявилося, що додавання ритуксимабу до хіміотерапії має більш виражений вплив при ДВВКЛ з підвищеною експресією bcl-2. Декілька досліджень довели роль гіперекспресії bcl-2 як фактора несприятливого прогнозу при ДВВКЛ. У дослідженні групи GELA 2-річна безподійна виживаність та ЗВ збільшилися з 32% до 58% та з 48% до 67% відповідно при терапії R-СНОР. Не відмічалось різниці в БПВ чи ЗВ в групах СНОР та R-СНОР у bcl-2 негативних пацієнтів.<sup>30</sup>

Друге велике рандомізоване дослідження презентовано Haberman et al. на зустрічі ASH у грудні 2003.<sup>31</sup>

У північно-американському міжгруповому дослідженні проаналізовано 632 пацієнта старше 60 років, яких було рандомізовано в групи для проведення терапії курсами СНОР та R-СНОР з подальшою повторною рандомізацією. Пацієнтів, що досягли ПВ чи ЧВ було розподілено в групи для спостереження або для проведення підтримуючої терапії ритуксимабом. Загальна ефективність (ЗЕ) склала 77% в групі R-СНОР і 76% в групі СНОР (P=0,76). При медіані спостереження 2,7 років, час до невдачі у лікуванні (ЧНЛ) був більший при терапії R-СНОР (P=0,025), однак не зареєстровано різниці в ЗВ (P=0,25). ЧНЛ був також більший при підтримуючій терапії ритуксимабом (P=0,01), однак не зареєстровано різниці в ЗВ (P=0,67). Схема введення ритуксимабу, що використовувалася в цьому дослідженні відрізнялася від такої у дослідженні групи GELA. Пацієнти отримували меншу кількість курсів з ритуксимабом при індукційній терапії курсом СНОР. Цей фактор може пояснити різницю між результатами цього дослідження та дослідження групи GELA.

Настанова - рекомендована терапія для пацієнтів з пізніми стадіями ДВВКЛ	Рівень доказовості	Посилання
Додавання ритуксимабу до курсу СНОР більш ефективно у порівнянні з курсом СНОР у пацієнтів старше 60 років	II	25-31

### ***СНОР-подібні режими з інтенсифікацією дози***

#### **Високодозовий СНОР чи СНОР-подібні режими**

У декількох дослідженнях проаналізовано збільшення доз препаратів в курсі СНОР. Австралійська група з вивчення лейкемії і лімфоми провела рандомізоване дослідження, в якому взяли участь пацієнти з агресивними лімфомами стадія I з великою пухлинною масою, стадія II-IV. В дослідженні було порівняно ефективність курсів СНОР (циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup>, епірубіцин 75 мг/м<sup>2</sup>) з високодозовим СНОР (циклофосфамід 1500 мг/м<sup>2</sup>, епірубіцин 150 мг/м<sup>2</sup>) з підтримкою Г-КСФ, виживаністю без невдач та ЗВ, незважаючи на збільшення дози циклофосфаміду та епірубіцину була співставною.<sup>32</sup>

Настанова - рекомендована терапія для пацієнтів з пізніми стадіями ДВВКЛ	Рівень доказовості	Посилання
Збільшення доз в курсі СНОР або в СНОР- подібних режимах не призводить до підвищення загальної виживаності	II	32

#### ***Курси з інтенсифікацією дози (у тому числі СНОР-14 та R-СНОР-14)***

Gisselbrecht і колеги проаналізували терапію 162 хворих з поганим прогнозом, що отримали лікування за курсом LNH-84 (циклофосфамід, віндезин, блеоміцин, преднізолон, метотрексат ) і доксорубіцин чи мітоксантрон. Шляхом збільшення дози доксорубіцину та

циклофосфаміду, а також зменшення інтервалу між двома курсами до 2 тижнів вдалося вдвічі збільшити відносну інтенсивність доз у порівнянні з курсом СНОР. Пацієнти, які були рандомізовані в групу, що отримали Г-КСФ (5  $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{день}$ ) були менш схильні до розвитку нейтропенії чи зареєстрованої інфекції і отримали значно більшу інтенсивність дози у порівнянні з групою хворих, що не отримували Г-КСФ (93 % проти 80%;  $p=0,0001$ ). Однак ЗЕ і 3-річна виживаність були однакові в обох групах. Додавання Г-КСФ дало змогу проводити дозоінтенсифіковані курси хіміотерапії.<sup>33</sup>

Нещодавно опубліковані результати двох (NHL-B1, NHL-B2) досліджень німецької групи з вивчення лімфом високого ступеню злоякісності. Інтенсифікація дози досягалася зменшенням інтервалів між курсами (інтенсифікація щільності дози) чи додаванням ще одного препарату.

Дані NHL-B2 дослідження свідчать, що зменшення інтервалів між курсами покращує виживаність у пацієнтів похилого віку (61-75 років) з агресивними лімфомами. Заключні результати були отримані на основі аналізу 689 пацієнтів всіх груп ризику згідно МПІ, яких було розподілено у групи для терапії стандартним трьох-тижневим курсом СНОР(СНОР-21), СНОР з додаванням етопозиду (СНОЕР-21) або двох-тижневими курсами (СНОР-14, СНОЕР-14) по 6 курсів в кожній групі. Зменшення інтервалу між курсами досягалося за допомогою використання Г-КСФ. Проаналізовано 689 пацієнтів. Найбільша кількість ПВ досягнуто при терапії СНОР-14. 5-річна БПВ та ЗВ склали 32,5 % і 40,6 % відповідно при СНОР-21 і 43,8 % і 53,3% відповідно при СНОР-14. При мультіваріантному аналізі зменшення відносного ризику склало 0,66 ( $p=0,003$ ) для БПВ та 0,58 при ЗВ ( $p<0,001$ ).<sup>34</sup>

Доступні також і результати дослідження NHL-B1. У цьому дослідженні проаналізовано хворих у віці 18-60 років зі сприятливим прогнозом (нормальний рівень ЛДГ), яких було розподілено в групи для проведення 6 курсів СНОР-21, СНОЕР-21, СНОР-14 та СНОЕР-14 по аналогії з попереднім дослідженням. Зменшення інтервалу між курсами досягалося за допомогою використання Г-КСФ. Проаналізовано 710 пацієнтів. Найбільша частота ПВ спостерігалася в групі хворих, що отримували СНОЕР (87,6% проти 79,4%;  $p=0,03$ ) і 5-річна безпідійна виживаність (69,2% проти 57,6% в групі СНОР;  $P=0,004$ ), тоді як зменшенням інтервалу до 14 днів покращило ЗВ ( $p=0,05$ ;  $p=0,044$ ) при мультіваріантному аналізі.<sup>35</sup>

Настанова - курс СНОР та етопозид	Рівень доказовості	Посилання
При додаванні етопозиду до курсу СНОР у пацієнтів групи низького ризику у віці менше 60 років можна досягнути кращого показника часу до невдач у лікуванні у порівнянні з курсом СНОР.	II	35

Gregory et al у 2002 році довів у дослідженні з участю 120 пацієнтів (18-84 роки), що курс СНОР-14 можна проводити кожні 2 тижні з підтримкою Г-КСФ. 85% запланованих курсів проведено вчасно і в повних дозах. Гематологічна токсичність була значна, але без смертельних випадків, пов'язаних з лікуванням, і частота ПВ була співставна з аналогічним показником при СНОР-21.<sup>36</sup>

Wolf та Bentley<sup>37</sup> в Австралії також продемонстрували безпечне та ефективне лікування за схемою СНОР-14 за підтримки пегфілгратиму.

На зустрічі ASCO у 2003 році дорадчий комітет NCCN Hotta et al. Презентував результати дослідження III фази Японської Клінічної Групи, JCOG9809, в якому пацієнти з пізніми стадіями агресивних лімфом були розподілені у групи, що отримували стандартний СНОР (С-СНОР) та СНОР кожні два тижні (ВІ-СНОР). Всі хворі отримали 8 курсів. Не відмічалася покращення в 2-річній безпрогресній виживаності та загальній виживаності. Дослідження було рано припинено після включення перших 286 пацієнтів. Не зовсім зрозуміло, чому результати цього дослідження суперечать дослідженню германської групи, оскільки дане дослідження не було повністю опубліковано. Взяли участь хворі від 17 до 69 років (середній вік

57 років), як з нормальним так і з високим ЛДГ. Дозу в групі хворих, що отримували ВІ-СНОР не уточнено.<sup>39</sup>

Нещодавно група GELA опублікувала результати дослідження, в якому вона порівнювала 8 курсів СНОР з 8 курсами АСВВР (доксорубіцин 75 мг/м<sup>2</sup> день перший, віндезин 2 мг/м<sup>2</sup>, день перший і п'ятий, блеоміцин 10 мг день перший і п'ятий кожні 2 тижня 4 курси, з подальшим введенням консолідаційної терапії (метотрексат, фолінт кальцію, іфосфамід, етопозид, цитозину арабінозид). Проаналізовано 635 пацієнтів у віці 60-69 років з наявністю щонайменше 1 фактора несприятливого прогнозу згідно адаптованого до віку МПІ. Не дивлячись на високу токсичність курс АСВВР виявився більш ефективнішим у порівнянні з курсом СНОР як за показником БПВ так і ЗВ. Число ПВ було однаковим (56 проти 58%), однак БПВ і ЗВ 5 році були краще у пацієнтів, що отримували курс АСВВР (39 проти 29% і 46 проти 38% відповідно).<sup>39</sup>

Дані дослідження підвищеної щільності дози представляють собою методи збільшення інтенсивності дози шляхом зменшення інтервалів між курсами. Призначення такого лікування потребує наявності гемапоетичних факторів росту вже з першого курсу і протягом усіх наступних курсів.

### **Коментар робочої групи:**

*У 2011 році на зустрічі Американського Товариства Онкологів опубліковано результати III фази рандомізованого канадсько-американського міжгрупового дослідження SWOG S9704, у якому порівнювали 8 курсів ПХТ за схемою СНОР з або без ритуксимаба з 6 курсами аналогічної терапії з наступною аутологічною трансплантацією для пацієнтів з неходжкінськими В-великоклітинними агресивними лімфомами групи високого проміжного та високого ризику за МПІ. У дослідження було включено 365 пацієнтів молодше 65 років із 40 центрів. пацієнти отримали 5 курсів ПХТ за схемою СНОР (215) чи R-СНОР (182). Пацієнтів, що досягли щонайменше часткової відповіді, було рандомізовано для проведення ще 3 курсів аналогічної терапії чи АТСК. Із 370 пацієнтів, що отримали терапію індукції 253 було рандомізовано для продовження стандартної терапії (128) чи АТСК (125). У 35% зареєстровано високий МПІ. У результаті аналізу встановлено, що при пізніх стадіях раннє проведення АТСК покращує результати безрецидивної виживаності з кращими результатами для пацієнтів з агресивними лімфомами із групи високого ризику. [17]*

*У 2000 році група GELA встановила стандарт лікування для пацієнтів похилого віку і довела переваги R-СНОР-21 в порівнянні з СНОР-21. Згідно з результатами дослідження RICOVER - 60 DSHNHL, в подальшому R - СНОР - 14 став стандартом терапії пацієнтів похилого віку. За результатами другого проміжного аналізу III фази рандомізованого дослідження LNH03 - 6B, представленого на міжнародному конгресі, присвяченому злякисним лімфомам в Лугано у 2011 році, було проаналізовано 600 пацієнтів, з них 304 отримали терапію за схемою R-СНОР-21 і 296 за схемою R-СНОР-14 у кількості 8 курсів. Середній вік пацієнтів склав 70 років. Характеристики пацієнтів були ідентичні в обох групах. ІРІ 3-5 склав 72% в групі R - СНОР - 14 і 78% в групі R - СНОР - 21. У групі пацієнтів, які отримали 8 курсів R, - СНОР - 14 89% курсів було проведено з підтримкою Г-КСФ. Загальна ефективність становила 72% в групі R - СНОР - 14 і 75% в групі R-СНОР-21 (p = 0,42). 3-річна виживаність безподієвість склала 57% в групі R - СНОР - 14 і 60% в групі R-СНОР-21 (HR 1,03; CI95% 0,81-1,31; p = 0,81). Аналогічна тенденція відзначалася при оцінці 3-річної безрецидивної виживаності (60% проти 62%, HR 0,98; CI95% 0,77-1,26; p = 0,89) і 3-річної загальної виживаності (70% проти 72%, HR 0,98; CI95% 0,77-1,26; p = 0,89). Різниця в безрецидивної виживаності залежно від інтенсивності дози не відзначалося. Токсичність 3-4 ступеня тяжкості були однакові в обох групах за винятком нейтропенії і анемії, які частіше зустрічалися в групі хворих, які отримали R-СНОР-14. Велика частота трансфузій еритроцитарної маси зареєстрована також у цій групі (47% проти 32%). Однак тромбоцитопенії частіше зустрічалися в групі R-СНОР-21. Підсумовуючи ці дані, гіпотеза про переваги курсу R - СНОР - 14 не підтвердилася. [14]*

*У 2011 опубліковані результати III фази рандомізованого дослідження LNH03-2B «Інтенсифікована хіміотерапія за схемою АСВВР з ритуксимабом проти стандартного курсу СНОР з ритуксимабом». Після медіани спостереження 44 місяці 3-річна безподійна виживаність склала 81% у групі інтенсивної терапії і 67% у стандартній групі. Безрецидивна*

виживаність у двох групах склала 87% проти 73% в стандартній групі і 3В 92% проти 84% відповідно. Таким чином терапія за схемою ACVBP з ритуксимабом значно покращує виживаність пацієнтів з групи низького та проміжного ризику згідно з МПІ. [15]

### **Ключове положення**

Надзвичайно важко запропонувати чіткі настанови щодо застосування СНОР-подібних курсів з інтенсифікацією щільності доз і застосування гемопоетичних факторів росту, що враховують всі данні, що швидко оновлюються. Рекомендовано приймати участь в клінічних дослідженнях при можливості або розробляти протоколи в спеціалізованих установах з урахуванням надходження нової інформації.

#### **Роль консолідуючої променевої терапії**

Декілька ретроспективних досліджень проаналізували вплив променевої терапії уражених зон у пацієнтів з агресивними лімфомами, у яких досягнуто відповіді після СНОР чи СНОР-подібних курсів. Згідно отриманих даних променева терапія покращує локальний контроль і безпрогресну виживаність у пацієнтів з пухлиною більше 4-6 см. В одному проспективному рандомізованому дослідженні продемонстровано, що у пацієнтів з 4 стадією ДВВКЛ і пухлиною більше 10 см при проведенні променевої терапії збільшується виживаність без ознак хвороби (5-річна виживаність 72% проти 35%,  $P < 0,01$ ) і 3В (5-річна 81% проти 55%,  $p < 0,01$ ).<sup>40,41</sup>

#### **Використання гемопоетичних факторів росту**

Згідно результатів пошуку в Базі Даних Cochrane на запит «Гранулоцит-стимулюючі фактори для попередження ускладнень лікування у хворих на злоякісні лімфоми», встановлено, що було проведено 12 рандомізованих досліджень за участі 1823 людей. В результаті даного огляду автори дійшли висновку, що профілактичне використання Г-КСФ не впливає на відповідь на терапію, час до невдач у лікуванні чи загальну виживаність, зареєстровано статистично достовірне зниження рівня нейтропенії і частоти розвитку інфекційних ускладнень, що призводить до потенційно позитивного впливу на пацієнтів.<sup>42</sup>

Однак, з огляду на надходження нових даних з досліджень, що вивчають збільшення інтенсивності щільності дози, рекомендації для використання Г-КСФ повинні переглядатися. Це буде обговорюватися в наступних розділах.

#### **Особливі категорії – хворі похилого віку**

Valducci та Repetto повідомили у 2004 році, що переваги профілактичного використання Г-КСФ у терапії нейтропенії у пацієнтів похилого віку з лімфомаю доведено у 4 дослідженнях. У цих дослідженнях за участі 656 пацієнтів, що отримували СНОР чи СНОР-подібні курси були рандомізовані в групи для прийому Г-КСФ чи плацебо. Первинними кінцевими точками цих досліджень були нейтропенія 3-4 ступеню і частота розвитку інфекційних ускладнень. Згідно результатів всіх цих чотирьох досліджень відмічалось статистично достовірне зниження частоти нейтропенії 3/4 ступеня і частоти інфекційних ускладнень при застосуванні Г-КСФ.<sup>43</sup>

У дослідженні Голландської гемато-онкологічної асоціації (HOVON) взяли участь пацієнти віком від 65 до 90 років зі стадією II-IV стадією агресивної лімфоми, яких було розподілено в групи, що отримували або стандартний СНОР кожні 21 день і СНОР з додаванням Г-КСФ на день 2-11 кожного циклу. Проаналізовано 389 пацієнтів, встановлено, що відносні інтенсифікації дози (ВДІ) циклофосфаміду та доксорубіцину були статистично достовірні вище у групі пацієнтів, що отримували Г-КСФ (96% проти 94% і 95% проти 93%, відповідно). Однак не відмічалось різниці у частоті ПВ (55% проти 52%) чи 5-річної 3В (22% проти 24%). Також не відмічалось різниці у частоті інфекційних ускладнень чи тривалості госпіталізації. Тому, на основі цього дослідження, профілактичне використання Г-КСФ при лікуванні стандартним курсом СНОР не виправдане.<sup>44</sup>

Згідно опублікованих практичних рекомендацій у хворих похилого віку ризик розвитку нейтропенії внаслідок хіміотерапії, ASCO і Європейська Організація Досліджень та Лікування Раку (EORTC) рекомендують профілактичне використання колоніє-стимулюючих факторів у онкохворих пацієнтів даної вікової групи, що отримують мієлосупресивні курси хіміотерапії.

В журналі Клінічної Онкології, Valducci та Luman визначили хворих похилого віку (старше 70 років) як особливу категорію пацієнтів, у яких підвищено ризик розвитку нейтропенії внаслідок хіміотерапії.<sup>45</sup>

Згідно рекомендацій ASCO 2000 року щодо використання Г-КСФ, профілактичне використання КСФ може розглядатися в певних випадках у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку нейтропенії внаслідок проведеної хіміотерапії і інфекційних ускладнень. Крім похилого віку, факторами розвитку

нейтропенії є нейтропенія в анамнезі внаслідок основного захворювання, попередня хіміотерапія, променева терапія на область тазу чи області з підвищеним вмістом кісткового мозку, рецидивуюча фебрильна нейтропенія в анамнезі внаслідок хіміотерапії, підвищений ризик розвитку важких інфекцій (важкий стан, пізні стадії основного захворювання, ослаблений імунітет, відкриті рани, активні шкірні інфекції).<sup>46</sup>

Рекомендації EORTC «Онкозахворювання у пацієнтів похилого віку» щодо використання колоніє-стимулюючих факторів у пацієнтів похилого віку з онкопатологією включають рекомендації робочої групи використовувати Г-КСФ для підтримки планового введення призначених доз хіміопрепаратів і зниження частоти нейтропенії внаслідок хіміотерапії, фебрильної нейтропенії і інфекційних ускладнень у хворих похилого віку, що отримують мієлотоксичну хіміотерапію.<sup>47</sup>

### **Ключові положення**

#### **Особливі категорії – хворі похилого віку**

Профілактичне використання Г-КСФ повинно розглядатися у пацієнтів похилого віку, а також пацієнтів із групи високого ризику, до яких відноситься:

- Нейтропенія в анамнезі внаслідок основного захворювання
- Інтенсивна хіміотерапія чи променева терапія в анамнезі
- Рецидивуюча фебрильна нейтропенія внаслідок хіміотерапії
- Високий ризик розвитку важких інфекцій (важкий стан, пізні стадії основного захворювання, ослаблений імунітет, відкриті рани, активні інфекції м'яких тканин).

Особливо зважено необхідно підходити до призначення антрациклінів в цій групі пацієнтів з потенційним ризиком кардіальної дисфункції.

#### ***Високодозна терапія з підтримкою стовбуровими клітинами як терапія першої лінії***

Ранні спроби проведення високодозової хіміотерапії (ВДХТ) і аутологічної трансплантації стовбурових клітин згідно даних дослідження PARMA, в якому у пацієнтів з рецидивами агресивних лімфом, яким проводили ВДХТ і АТСК, відмічалася краща виживаність у порівнянні з групою хворих, що отримували тільки сальвадж-терапію.<sup>48</sup> Згідно результатів цього дослідження ВДХТ визнано як терапію вибору для пацієнтів з рецидивом агресивної лімфому, чутливим до сальваджної хіміотерапії.

Багато досліджень були направлені на вивчення ролі ВДХТ як консолідації ініціальної відповіді на хіміотерапію. Ці дослідження характеризувалися значними відмінностями у часі проведення ВДХТ, кількості курсів індукційної терапії (скорочена програма чи повний курс індукції), а також залучення різних груп пацієнтів в залежності від значення МПІ. Відповідно, результати досліджень значно різнилися.

Дослідження LNH87-2 групи GELA в якому прийняли участь 1043 пацієнта молодше 55 років в групі, які отримували курс AVVB або NCVB з проведенням наступних 4 курсів з циклофосфамідом, віндезином, блеоміцином, преднізолоном та інтратекальним метотрексатом. Пацієнти, що досягли ПВ були розподілені в групи для подальшого проведення або ВДХТ та ТГСК або проведення додаткових курсів послідовної хіміотерапії. При первинному аналізі даних різниці у 3-річній ЗВ та виживаності без ознак захворювання не виявлено.<sup>49</sup> Однак подальший ретроспективний аналіз 236 пацієнтів із групи високого-проміжного та високого ризику продемонстрував кращу 8-річну виживаність без ознак захворювання (55% проти 39%, P=0,02) та ЗВ (64% проти 49%, P=0,04) в групі пацієнтів, що отримували ВДХТ.<sup>50</sup>

В іншому дослідженні групи GELA, яке доповів Gisselbrecht et al., 397 хворих молодше 60 років з агресивною лімфою та несприятливим прогнозом (з 2 чи 3 факторами ризику) були розподілені в групи, що отримували курси хіміотерапії з 5 хіміопрепаратами чи скорочені курси терапії з 3 хіміопрепаратами та з підвищеними дозами циклофосфаміду, епірубіцину, у, блеоміцину і преднізолону з наступною ВДХТ і АТСК. 5-річна виживаність без ознак хвороби і ЗВ були гірше в групі пацієнтів, що отримали трансплантацію.<sup>51</sup>

Нещодавно проведений мета-аналіз 11 рандомізованих досліджень АТСК засвідчив кращу ЗВ у хворих, що отримали ВДХТ/АТСК у порівнянні з пацієнтами, що отримували звичайну хіміотерапію тільки серед пацієнтів із групи високого чи високого проміжного ризику і для тих, хто отримав попередньо повний курс (у порівнянні зі скороченим) індукційної терапії.<sup>52</sup>

На сьогодні ВДХТ і АТСК як перша лінія не можуть бути рекомендовані навіть для пацієнтів групи високого ризику поза клінічними дослідженнями.<sup>53</sup>

Настанова – високодозова хімотерапія з підтримкою стовбуровими клітинами в терапії першої лінії	Рівень доказовості	Посилання
На сьогодні ВДХТ і АТСК як перша лінія не можуть бути рекомендовані навіть для пацієнтів групи високого ризику поза клінічними дослідженнями.	II	48-53

### **Профілактика ураження центральної нервової системи**

Рецидив лімфоми у центральну нервову систему (ЦНС) зазвичай є фатальним не зважаючи на терапію, тому бажана ефективна профілактика. Рецидив розвивається у 5-30% хворих на агресивну лімфому. Частота не є достатньою для впровадження обов'язкової профілактики. Було зроблено багато спроб ідентифікації факторів, що асоціюються з високим ризиком розвитку рецидиву ЦНС. Існує загальна домовленість, що пацієнти з ураженням яєчка, параназальних синусів повинні отримувати ЦНС профілактику. Для інших груп було проведено два ретроспективних дослідження. Наявність більше ніж одного екстранодального ураження і підвищений рівень ЛДГ були єдиними незалежними факторами розвитку рецидиву в ЦНС.<sup>54</sup> У пацієнтів, у яких були наявні обидва фактори ризику, частота розвитку рецидиву в ЦНС склала 17,4% на першому році у порівнянні з 2,8% у хворих з одним чи без факторів ризику. Згідно з результатами дослідження групи NOVON ризик розвитку рецидиву в ЦНС корелював з кількістю балів за МПІ. У пацієнтів із групи низького ризику частота склала 0%, високого – 27%.

Оптимальна схема для профілактики точно не визначена. В більшості випадків використовують інтратекальне введення метотрексату чи цитарабіну. Однак частота рецидивів в ЦНС у пацієнтів із групи високого ризику, що отримували профілактичну терапію, склала 26%.<sup>55</sup>

### **Коментар робочої групи:**

*Є дані щодо іншого підходу до профілактики ураження ЦНС. Abramson JS. та співавтори проаналізували 65 хворих з ДВВКЛ та факторами ризику ураження ЦНС. Пацієнти отримали 3 курси високодозового метотрексату у дозі 3,5 г/м<sup>2</sup> з терапією супроводу кальцію фоліантом. При медіані спостереження 33 місяці тільки у двох пацієнтів в цій категорії хворих високого ризику відмічалось ураження ЦНС. Тому призначення внутрішньовенного високодозового метотрексату є безпечним методом профілактики ураження ЦНС паралельно з терапією за схемою R-СНОР. [16]*

### **Оцінка відповіді**

1. Фізикальна оцінка та відповідні рентгенологічні дослідження повинні проводити після 2-4 курсів СНОР і 3-4 тижня після останнього циклу для оцінки відповіді.
2. При ураженні кісткового мозку до початку терапії, біопсію кісткового мозку слід повтрити після завершення лікування.
3. Для оцінки відповіді на терапію повинні застосовуватися стандартні критерії оцінки.
4. Використання функціональних досліджень (галій-59, ФДГ-ПЕТ) часто допомагають оцінити резидуальну пухлинну масу після хімотерапії.
5. Часто резидуальна пухлинна маса за даними КТ не містить активної пухлинної тканини. При клінічних показаннях необхідно проводити біопсію резидуальної маси. Черезшкірна тонкоголькова аспірація чи стовпчикова біопсія під рентгенологічним контролем часто мають велику цінність в цій ситуації. Може статися, що ПЕТ дослідження буде неінформативним.
6. Пацієнти, що не досягли ПВ повинні розглядатися для проведення ранньої сальваж-терапії. ПЕТ дослідження вже навіть після декількох (1-2) курсів може бути прогностичним маркером досягнення ПВ. Але це є питанням для подальших досліджень.

### **Спостереження**

Існує тільки декілька досліджень, що вивчали цінність спостереження для раннього виявлення і лікування рецидиву лімфоми. Європейське Товариство Медичної Онкології рекомендує наступну схему спостереження.<sup>56</sup>

1. Опитування і фізикальний огляд кожні 3 місяці протягом 2 років, кожні 6 місяців протягом 3 років, надалі – щорічно. Пацієнти із групи високого ризику повинні проходити огляд частіше.
2. Загальний аналіз крові і ЛДГ на 3, 6, 12 і 24 місяці, а потім тільки при клінічній підозрі на рецидив.
3. Оцінка функції щитовидної залози ТТГ у пацієнтів, що отримували променеви терапію на область шиї на 1-му, 2-му і п'ятому роках.
4. Скринінг раку грудної залози у жінок, що отримували променеви терапію у пременопау зальної віці, починаючи зі 40-50 років.
5. Адекватні рентгенологічні дослідження на 6, 12 і 24 місяці, КТ вогнищ уражень.

Доказова база, на основі якої розроблені дані рекомендації, дуже мала. Ретроспективні дослідження, дані яких наведено у літературі, свідчать, що у результаті рутинних рентгенологічних досліджень і лабораторних тестів зареєстровано меншу частину всіх рецидивів.

### **13.6.2 Лікування хворих з рецидивом агресивної лімфоми**

Більше, ніж 50% хворих на агресивні лімфоми є первинно рефрактерними або, частіше, рецидивують після досягнення ПВ на ініціальну терапію. Для цих пацієнтів найефективнішою терапією виявилася ВДХТ та АТСК.<sup>48</sup> Однак така терапія показана лише пацієнтам, що є чутливими (досягли ПВ чи ЧВ) до терапії другої лінії або сальвадж-терапії. В цілому, пацієнтам, які рефрактерні до хіміотерапії другої лінії не слід пропонувати ТГСК поза межами клінічних досліджень. Прогноз у таких хворих є поганим.

При пізньому рецидиві (більше 12 місяців після завершення ініціальної терапії) пацієнту необхідно по можливості проводити повторну біопсію для виключення можливої трансформації в фолікулярну лімфому. При ранніх рецидивах ребіопсія зазвичай не потрібна.

Стадіювання слід проводити як при первинно діагностованому захворюванні. Необхідно також обраховувати МПІ, оскільки він має прогностичне значення. Важливо оцінити сумарну дозу антрациклінів, які хворий отримав з першою лінією терапії. При необхідності подальшого призначення антрациклінів хворому доцільно провести ехокардіографічне дослідження чи MUGA-тест для визначення фракції викиду лівого шлуночка.

Рандомізованих досліджень, щодо порівняння курсів сальвадж-терапії не проводили. Звичайні курси, що вивчалися у II фазі досліджень включали дексаметазон, високодозовий цитарабін та цисплатин (DHAP чи DHAC), етопозид, цисплатин, високодозовий цитарабін і метилпреднізолон (ESHAP), іфосфомід, карбоплатин і етопозид (ICE) та етопозид, преднізолон, вінкрисдин, циклофосфамід та доксорубіцин (EPOCH). Ефективність сальвадж-терапії зазвичай коливається між 45% та 70% з рівнем ПВ в межах 25-40%. При відсутності клінічних досліджень, вибір курсу сальвадж-терапії залежить від лікаря. Деякі курси, наприклад ICE, також дозволяють зібрати необхідну кількість стовбурових клітин периферичної крові.

Нещодавно до багатьох сальвадж режимів почали додавати анти-CD20 моноклональне антитіло ритуксимаб. Згідно результатів одного з досліджень частота ПВ у пацієнтів, що отримали R-ICE була значно вища у порівнянні з групою історичного контролю, що отримували ICE.<sup>57</sup>

Остаточної ролі аллогенної трансплантації стовбурових клітин при рецидивах чи рефрактерних формах лімфом не встановлено. Цю опцію можна розглядати у окремих молодих хворих з рецидивом захворювання і наявним гістосумісним донором.

### 13.7 Лімфома із клітин зони мантиї

#### Клініко-гістологічні особливості

Клінічні	Пацієнти похилого віку, частіше чоловіки, стадія 3-4. Гепатоспленомегалія, лімфаденопатія і ураження кісткового мозку. Часто зустрічається ураження шлунково-кишкового тракту
Морфологія	Зона мантиї, нодулярні чи дифузні ознаки. Відсутність проліферативних центрів. Мономорфні клітини від маленького до середнього розмірів, з ядром неправильної форми. Відсутність крупних клітин фолікулярного центру, пролімфоцитів, імунобластів чи параімунобластів. Розкидані епітеліоїдні гістіоцити. Варіанти: бластоїдний; (класичний, лімфобластоїдний та плеоморфний)
Імунофенотип	SIgM, IgD+, CD5+в більшості випадків, CyclinD1+, CD43+, FMC7+, bcl-2+, CD23-, CD10-, bcl-6-, CD21, CD21OR, CD35. Розсіяні FDC відображають архітектурний шаблон.
Генетичні особливості	Клітини прегермінального центру. t (11;14)(q13;q32) в більшості випадків (PRASD1, bcl-1) Інші цитогенетичні зміни часто асоціюються з бластоїдними варіантами

#### 13.7.1 Прогноз

Лімфома із клітин мантийної зони (МКЛ) була виділена в окремий клініко-гістологічний тип у 1991 році.<sup>58</sup> Зараз вважають, що даний тип лімфоми має найгірший віддалений прогноз серед усіх В-клітинних лімфом. Однак у незначній частини пацієнтів з МКЛ відмічається індолентний перебіг хвороби, що не потребує негайного початку ініціальної терапії. Тривають дослідження щодо визначення прогнозу на основі застосування нових прогностичних маркерів.<sup>59-63</sup>

#### Ключове положення

Ідентифікація підгрупи пацієнтів з індолентним перебігом МКЛ на основі відповідних індексів та маркерів вважається важливим напрямком сучасних досліджень лімфом.

#### 13.7.2 Неінтенсивна терапія

За результатами BNLI, в якому взяли участь 65 хворих на МКЛ, що отримали лікування неінтенсивними курсами терапії (променева терапія, COP чи хлорамбуцил), медіана безпрогресної виживаності та загальної виживаності (ЗВ) склали 2 і 4,75 років відповідно. 40 із цих пацієнтів отримали терапію другої лінії з медіаною ЗВ 25 місяців. Через 10 років не зареєстровано жодного живого пацієнта.<sup>64</sup>

У надзвичайно рідких випадках хворий з локальною формою захворювання може бутивилікований тільки променевою терапією.<sup>64</sup>

Погані результати призвели до вивчення нових препаратів у терапії МКЛ.

Додавання антрацикліну не сильно вплинуло на результати, частота ПВ склали 20-30% а показники ЗВ не відрізнялися за результатами II фази досліджень.<sup>65-67</sup>

#### 13.7.3 Роль ритуксимабу



За результатами останніх рандомізованих досліджень додавання ритуксимабу до курсу СНОР і курсу флударабін, циклофосфамід, мітоксантрон (FMC) дозволили покращити показники ефективності.

Германська Група з дослідження лімфом низького ступеню злоякісності (GLSG) провела ретроспективне рандомізоване дослідження ефективності курсів СНОР та R-СНОР у 122 пацієнтів з вперше діагностованими 3-4 стадіями МКЛ. R-СНОР виявився ефективнішим у порівнянні з СНОР за показниками загальної ефективності (94% проти 75%), ПВ (34% проти 7%) і часу до невдач у лікуванні (медіана 21 місяць проти 14 місяців), однак не за показниками безпрогресної виживаності та ЗВ.<sup>68</sup> Автори припускають, що курс R-СНОР може бути новим основним курсом терапії для пізніх стадій МКЛ. Однак залишається відкритим питання пост-індукційної терапії через відсутність впливу на ЗВ.

У другому великому проспективному рандомізованому дослідженні групи GLSG порівнювали ефективність курсу FMC з або без ритуксимабом у пацієнтів з рецидивом чи рефрактерною формою МКЛ і фолікулярної лімфоми. Проаналізовано 48 пацієнтів з МКЛ. За результатами дослідження FMC з ритуксимабом був кращий за показником загальної ефективності (58% проти 46%), повною відповіддю (29% проти 0%), безпрогресною виживаністю та, нарешті, загальною виживаністю.<sup>69</sup>

Недоліками обох досліджень є їх невеликий розмір та низький показник повних відповідей у стандартній групі. Отримані дані потребують підтвердження.

II фаза досліджень нових препаратів, таких як талідомід та бортезоміб (інгібітор протеаз) продемонструвала їх значну ефективність при МКЛ.<sup>70-72</sup>

Широко вивчалася інтенсифікація хіміотерапевтичних режимів. Такий підхід був лімітований віком хворих, який в середньому складає 60-65 років.<sup>64</sup>

#### **13.7.4 Інтенсифікована і високодозова хіміотерапія**

Курс hyper-CVAD дав змогу досягти 68% ПВ у невеликому дослідженні одного закладу, в якому взяли участь хворі з вперше діагностованою МКЛ віком старше 65 років.<sup>73</sup>

Відомо чимало досліджень II фази щодо вивчення застосування аутологічної трансплантації.<sup>74-84</sup>

Нижче наведено результати 3 нещодавно опублікованих досліджень:

- Французьке мультицентрове дослідження включило 28 пацієнтів з вперше діагностованою МКЛ в програму послідовної терапії СНОР, ДНАР, режим кондиціювання ТВІ-цитарабін-мелфалан та аутологічну трансплантацію стовбурових клітин периферичної крові (ауто-ПКСКТ). Були отримані високий показник ПВ (84%) і тривала безрецидивна виживаність (75% при медіані спостереження 4 роки).<sup>74</sup>

- Італійське мультицентрове дослідження включило 28 пацієнтів з вперше діагностованою МКЛ, яким проводили інтенсивну хіміотерапію з наступною стандартною індукцією. Курс R-HDS включав циклічний високодозовий циклофосфамід (7 мг/м<sup>2</sup>), високодозовий цитарабін (24 г/м<sup>2</sup>), два цикли високодозового мелфалану (180 мг/м<sup>2</sup>). Програма підгримувалася ауто-ПКСКТ та супроводжувалася введенням 6 доз ритуксимабу. І знову продемонстровано високі показники ПВ (100%), високу ЗВ і безпідійну виживаність, які на 54 місяці склали 89% і 79%, відповідно.<sup>75</sup>

- Згідно результатів невеликого дослідження щодо використання I-131 міченого анти-CD20 антитіла з наступним високодозовим циклофосфамідом і етопозидом з підтримкою ауто-СКПК показники ефективності і виживаності були аналогічними.<sup>76</sup>

Результати даних досліджень дозволяють зробити висновок, що ВДХТ з ауто-ПКСКТ може подовжити виживаність при МКЛ. Аналогічного підсумку дійшли на основі аналізу 195 пацієнтів з МКЛ, що отримали трансплантацію ауто-СКПК. Ці дані були опубліковані Європейською Групою Трансплантації кісткового мозку та Міжнародним Реєстром Трансплантації кісткового мозку. Найкращі результати виявилися у пацієнтів, що досягли першої ПВ.<sup>85</sup>

Проведено тільки одне дослідження III фази щодо вивчення ролі аутологічної трансплантації. Це дослідження було організоване Європейською мережею МКЛ, в якому пацієнтів з вперше діагностованою МКЛ, які досягли ЧВ чи ПВ на терапію, розподілено у групи, в яких вони отримували або 2 курси Деха-ВЕАМ з наступним кондиціонуванням Су/ТВІ і ауто-ПКСКТ або 8 курсів СНОР з наступною підтримкою інтерферонами. Було рандомізовано 122 пацієнти. Не дивлячись на те, що безпрогресна виживаність і загальна ефективність були вищі в групі пацієнтів, що отримали ВДХТ, 3-річна ЗВ була співставною.<sup>86</sup>

Аналізуючи всі ці дані можна припустити, що окремим пацієнтам показано проведення аутологічної трансплантації, однак дана опція терапії не може бути рекомендована як частина стандартної терапії на сьогодні. Дані, що підтверджують збільшення загальної ефективності ще не екстрапольовано на збільшення виживаності.

**Коментар робочої групи:**

*У рандомізоване дослідження, яке проводила Європейська Організація з вивчення МКЛ, було включено пацієнтів молодше 65 років з пізніми стадіями МКЛ, їх було рандомізовано для проходження АТСК або для підтримуючої терапії інтерфероном після досягнення повної чи часткової ремісії після СНОР-подібного режиму. Трьохрічна ЗВ склала 83% після АТСК проти 77% при терапії інтерфероном. [17]*

Роль аллогенної трансплантації остаточно не з'ясовано.

Досвід мієлоаблятивної алло-ГСКТ обмежений повідомленнями про окремі клінічні випадки або малочисельні серії.<sup>87</sup>

Дані щодо мієлоаблятивної алло-трансплантації дозволяють припустити, що існує ефект трансплантат проти МКЛ. Тривалість відповіді залишається нез'ясованою, як і оптимальний протокол для трансплантації.<sup>87</sup>

**Ключове положення**

Оптимальна тактика терапії пацієнтів з лімфомою із клітин зони мантиї досить точно не визначена. Зважаючи на погані результати при проведенні звичайній хіміотерапії, нові підходи повинні розглядатися і застосовуватися бажано в рамках клінічних досліджень. Такі пацієнти повинні отримувати лікування в спеціалізованих центрах.

**Коментарі робочої групи:**

*Після публікації настанови Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. A National Health and Medical Research Council, Australia. December 2005 з'явилися нові дані досліджень щодо ефективності застосування схем поліхіміотерапії R-HyperCVAD [26], R-CHOP/R-ICE [27], R-СНОР/R-DHAP [28], бендамустін – ритуксимаб [29], кладрибін – ритуксимаб [30] при лікуванні окремих видів лімфом.*

*Щодо можливості застосування цих рекомендацій в Україні необхідно зауважити, що до складу деяких схем ПХТ включені лікарські засоби, для яких в Інструкціях для медичного застосування відсутні показання до застосування «лімфома Ходжкіна» (карбоплатин, цисплатин), і призначення відповідних схем ПХТ, що містять зазначені препарати, при лікуванні пацієнтів з лімфомою Ходжкіна не відповідає положенням статті 9 Закону України «Про лікарські засоби».*

### 13.8 Медіастинальна (тимічна) великоклітинна лімфома

#### Клініко-гістологічні особливості

Клінічні	Частіше жінки, у віці 30-40 років. Локалізована маса в передньому середостінні. Екстронодальна дисемінація: нирки, наднирники, печінка, шкіра, головний мозок.
Морфологія	Дифузна, склеротична карцинома. Великі клітини з чистою цитоплазмою.

Імунофенотип	CD19+, CD20+, CD45+. Ig та HLA-DR можуть бути позитивними. CD5-, CD10-. Часто CD30 сабо позитивні
Генетичні особливості	Гіпердиплоїд, в 9p і REL ампліфікація. Гіперекспресія MAL-гену.

Первинна медіастинальна В-клітинна лімфома (ПМВКЛ) зі склерозом виділена в окремий тип неходжкінських лімфом. Вона характеризується унікальними клініко-патологічними особливостями і агресивним перебігом. Цей тип ДВВКЛ розвивається в середостінні із тимічних В-лімфоцитів. Часто зустрічається у пацієнтів молодого віку (20-50 років) жіночої статі. У пацієнтів виявляють велику пухлинну масу в передньому середостінні, що іноді супроводжується синдромом верхньої порожнистої вени. Клітини експресують маркери В-клітин, такі як CD19, CD20. CD10 і CD5 зазвичай негативні.

У великому ретроспективному огляді, що був проведений Міжнародною Групою з вивчення Екстранодальних Лімфом, проаналізовано 426 пацієнтів із 20 закладів з діагнозом ПМВКЛ. Автори встановили, що курсом з найвищою ефективністю у порівнянні з іншими курсами, в тому числі з СНОР, є МАСОР-В.<sup>88</sup> За результатами даного ретроспективного дослідження МАСОР-В (або аналогічний курс третього покоління VACOP-B) з наступною променевою терапією є терапією вибору для більшості таких пацієнтів. Віддалена ЗВ сягає 70-75%. З іншого боку пацієнти з наявністю факторів поганого прогнозу можуть бути кандидатами для високодозової послідовної хіміотерапії з аутологічною трансплантацією.

**Коментар робочої групи:**

*У дослідженні MInT продемонстровано, що для пацієнтів з ПМВКЛ групи низького ризику (МПІ 0-1) немає переваг у загальній відповіді та 3-річній безподійній виживаності при терапії схеми R-МАСОР-В у порівнянні з R-СНОР [31]. Однак, за відсутності ритуксимабу за даними ретроспективного мультицентричного італійського дослідження 138 пацієнтів відмічаються довша загальна та безподійна виживаність при застосуванні схеми МАСОР-В у порівнянні з СНОР [32].*

### 13.9 Лікування агресивних Т-клітинних лімфом

Т-клітинні лімфоми рідко зустрічаються у Західних країнах і нараховують близько 15-20% всіх агресивних лімфом. Дана патологія широко розповсюджена в Азії. Більшість пацієнтів звертаються до лікаря зі збільшеними лімфатичними вузлами, однак можливе ураження будь-якої локалізації. Часто діагноз встановлюється вже при генералізованому захворюванні з інфільтрацією кісткового мозку, печінки, селезінки та екстранодальних вогнищ.

Стандартних протоколів для лікування агресивних Т-клітинних лімфом не розроблено. Зазвичай підходи до їх лікування не відрізняються від таких, що використовуються для агресивних В-клітинних лімфом. За результатами декількох досліджень результати терапії агресивних Т-клітинних лімфом гірше у порівнянні з агресивними В-клітинними за умови стратифікації за МПІ. Однак за результатами інших досліджень при порівнянні однакових стадій результати лікування для Т- і В-клітинних лімфом виявилися однаковими.<sup>89-92</sup>

Тривають дослідження щодо вивчення більш інтенсивних курсів.

**Перелік клініко-патологічних особливостей: периферичні Т-клітинні лімфоми некласифіковані**

Периферичні Т-клітинні лімфом, які не вказано інше (периферичні Т-клітинні NOS) є найбільш поширеною формою Т-НХЛ (~ 50%) у Західних країнах.

Клінічні	У дорослих зустрічається частіше, ніж у дітей. Часто дисемінована нодальна форма ±екстранодальне ураження, в тому числі шкіра, кістковий мозок. Агресивні, 5-річна виживаність < 30%.
Морфологія	Розміри клітин від середніх до великих, деякі з прозорою цитоплазмою; виражена васкуляризація; багато клітин запального процесу. У деяких переважають атипичні малі клітини. Варіанти: Лімфома Леннерта (епітеліоїдна, багата гістіоцитами) і лімфома Т-зони зі збереженими фолікулами.

Імунофенотип	CD3+, CD4+, CD30+/- в більшості крупних клітин, CD56+ цитотоксичний фенотип зустрічаються рідко. EBV+/- в навколишніх клітинах чи великих В-клітинах.
Генетичні особливості	Клональна реорганізація гену TCR. Цитогенетичні аномалії комплексного каріотипу відсутні.

### 13.10 Анапластична великоклітинна лімфома

Існують клініко-епідеміологічні відмінності між ALK протеїн позитивною (ALK+) та негативною (ALK-) формами. Дана категорія специфічно описує випадки Т-клітинної чи 0-клітинної анапластичної велико-клітинної лімфоми (ABКЛ).

Клінічні	Бімодальний розподіл за віком. ALK+ виникають в перших трьох декадах життя, Ч>Ж; ALK- частіше реєструються пізніше. У більшості хворих наявні В-симптоми, але низький показник МПІ, стадія 3-4 з ураженням лімфатичних вузлів та екстранодальними ураженнями (шкіра, кістки, м'які тканини, легені, печінка, кишечник; ураження кісткового мозку реєструється у 30% при імуногістохімічному дослідженні). При сприятливому прогнозі – 75% загальна виживаність та 56% виживаність вільна від невдач для усіх АВКЛ-Т/нуль випадках згідно з Проектом класифікації лімфом, найкраща загальна виживаність з усіх великоклітинних лімфом. У ALK+ АВКЛ загальна виживаність краща ніж у ALK- АВКЛ. <sup>93</sup>
Морфологія	Скупчений ріст клітин, дифузне та синусоїдальне розподілення. «Клітини з відмінностями» (Hallmark cells) присутні в усіх морфологічних варіантах – крупні клітини, ексцентричні, ниркоподібні або підковоподібні ядра, виступаючі, але не «гніздоподібні» ядерця, парануклеарні еозинофільні зони. Зазвичай (70%) лімфогістіоцтарні (10%) і дрібноклітинні (5-10%) варіанти зустрічаються серед інших менш поширених форм.
Імунофенотип	Т-клітинний чи 0-клітинний фенотип і CD30+ відрізняються. ALK протеїн + (60-85%) в ядрі чи цитоплазмі, тільки в цитоплазмі або в мембрані. Поширена відсутність Т-антигену. CD3e+/-; CD2+/-; CD4+/-; зазвичай ЕМА+, CD45+, CD45RO CD43+; Цитотоксичний протеїн+ у >50%.
Генетичні особливості	У 90% наявна клональна реорганізація гену TCR. EBER негативне. Деякі цитогенетичні аномалії включають ALK ген (2p23). t(2;5)(p23;q35) зустрічаються найчастіше і включають ген нуклеофосмін. Іншим геном може бути ТРМ3 (1q25), ТFG (3q21), АТІС (2q35), СТТCL (17q11-ter), MSN (Wq11-12).

### 13.11 Інші варіанти агресивних Т-клітинних лімфом

В рідких випадках зустрічається ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома, гепатоспленічна гамма/дельта Т-клітинна лімфома та ентеропатичний тип (інтестинальна) Т-клітинної лімфоми. На сьогодні, даних щодо підходів, що відрізняються від таких при В-клітинних лімфомах, не отримано. При можливості такі пацієнти повинні бути включені до клінічних досліджень.

### 13.12 Список літератури

1. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification

3. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 2002; 112: 262–8.
4. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
5. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–11.
6. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002; 8: 68–74.
7. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1937–47.
8. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275–82.
9. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, Fischer DB. Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979; 43: 1245–54.
10. Fuks Z, Kaplan HS. Recurrence rates following radiation therapy of nodular and diffuse malignant lymphomas. *Radiology* 1973; 108: 675–84.
11. Kaminski MS, Coleman CN, Colby TV, Cox RS, Rosenberg SA. Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 747–56.
12. Tondini C, Zanini M, Lombardi F, et al. Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 720–5.
13. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 2002; 20: 197–204.
14. Miller MT, LeBlanc M, Spier CM. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001; 724a.
15. Glick J, Kim K, Earle J, O'Connell M. An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 391.
16. Horning SJ, Glick J, Kim K. CHOP v CHOP + radiotherapy (RT) for limited-stage diffuse aggressive lymphoma. *Blood* 2001; 724a.
17. Fillet G, Bonnet C. Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GELA LNH 93-4 study. *Blood* 2002; 92a.
18. Reyes F, Lepage E, et al. Superiority of chemotherapy alone with the ACVBP regimen over treatment with three cycles of CHOP plus radiotherapy in low-risk localized aggressive lymphoma: the LNH93-1 GELA study. *Blood* 2002; 93a.
19. DeVita VT, Jr., Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet* 1975; 1: 248–50.
20. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002–6.
21. Messori A, Vaiani M, Trippoli S, Rigacci L, Jerkeman M, Longo G. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. *Br J Cancer* 2001; 84: 303–7.
22. Pavlovsky S, Santarelli MT, Erazo A, et al. Results of a randomized study of previously untreated intermediate and high grade lymphoma using CHOP versus CNOP. *Ann Oncol* 1992; 3: 205–9.

23. Nair R, Ramakrishnan G, Nair NN, et al. A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxorubicin in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998; 82: 2282–8.
24. Zinzani PL, Martelli M, Storti S, et al. Phase III comparative trial using CHOP vs CIOP in the treatment of advanced intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1995;19: 329–35.
25. Maloney DG, Smith B, Appelbaum FR. The antitumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody therapy includes direct anti-proliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Blood* 1996; 637a.
26. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92: 1927–32.
27. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 389–97.
28. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–42.
29. Coiffier B. 2003. ASH. 30. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2— associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003; 101: 4279–84.
30. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2 — associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003; 101: 4279–84.
31. Habermann TM, Weller EA, Morrison PA, et al. Phase III trial of rituximab-CHOP (RCHOP) vs CHOP with a second randomization to maintenance rituximab (MR) or observation in patients 60 years of age and older with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003.
32. Wolf M, Matthews J, Stone JM, et al. Dose-intensification does not improve outcome in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL), report of a randomized trial by the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. *Blood* 2000; 832a.
33. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non- Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma* 1997; 25: 289–300.
34. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M, et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL [German High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Group]. *Blood* 2004;..
35. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M, et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP Chemotherapy with or without etoposide for the Treatment of Young Patients with Good Prognosis (Normal LDH) Aggressive Lymphomas: Results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL [German High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Group]. *Blood* 2004;..
36. Gregory SA, Case DC, Jr., Bosserman L, et al. Fourteen-day CHOP supported with granulocyte colony-stimulating factor in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Clin Lymphoma* 2003; 4: 93–8.
37. Wolf M, Bentley M, et al. Single dose per cycle pegfilgrastim successfully supports full dose intensity CHOP-14 in patients over 60 years with non-Hodgkins lymphoma. 2003. Auckland, New Zealand, Proceedings HSANZ.
38. Hotta T, Shimakura Y, Ishizuka N, et al. Randomized phase III study of standard CHOP (SCHOP) versus biweekly CHOP (Bi-CHOP) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study. JCOG 9809. JCOG 9809. 2003. ASCO.

39. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 4284–9.
40. Aviles A, Fernandez R, Perez F, et al. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45.
41. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, et al. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III–IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1107–10.
42. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2004.
43. Balducci L, Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004; 100: 6–11.
44. Doorduijn JK, van der HB, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3041–50.
45. Balducci L, Lyman GH. Patients aged  $>$  or  $=$  70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1583–5.
46. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558–85.
47. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2264–72.
48. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540–5.
49. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2543–51.
50. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol — a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025–30.
51. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2472–9.
52. Strehl J, Mey U, Glasmacher A, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a metaanalysis. *Haematologica* 2003; 88: 1304–15.
53. Fisher RI. Autologous stem-cell transplantation as a component of initial treatment for poor-risk patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: resolved issues versus remaining opportunity. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4411–2.
54. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91: 1178–84.
55. Chua SL, Seymour JF, Streater J, Wolf MM, Januszewicz EH, Prince HM. Intrathecal chemotherapy alone is inadequate central nervous system prophylaxis in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1783–8.

56. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 1209–10.
57. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, Yahalom J, Nimer S, Moskowitz CH. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 1:i5–10.
58. Vandenberghe E, Wolf-Peeters C, van den OJ, et al. Translocation (11;14): a cytogenetic anomaly associated with B-cell lymphomas of non-follicle centre cell lineage. *J Pathol* 1991; 163: 13–8.
59. Rubio-Moscardo F, Climent J, Siebert R, et al. Mantle cell lymphoma genotypes identified with CGH to BAC microarrays define a leukemic subgroup of disease and predict patient outcome. *Blood* 2005 Jun 1;105(11):4445-54. Epub 2005 Feb 17.
60. Michaux L, Wlodarska I, Theate I, et al. Coexistence of BCL1/CCND1 and CMYC aberrations in blastoid mantle cell lymphoma: a rare finding associated with very poor outcome. *Ann Hematol* 2004; 83: 578–83.
61. Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood* 2003; 101: 4975–81.
62. Kienle D, Krober A, Katzenberger T, et al. VH mutation status and VDJ rearrangement structure in mantle cell lymphoma: correlation with genomic aberrations, clinical characteristics, and outcome. *Blood* 2003; 102: 3003–9.
63. Raty R, Franssila K, Joensuu H, Teerenhovi L, Elonen E. Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2002; 69: 11–20.
64. Vandenberghe E, Wolf-Peeters C, Vaughan HG, et al. The clinical outcome of 65 cases of mantle cell lymphoma initially treated with non-intensive therapy by the British National Lymphoma Investigation Group. *Br J Haematol* 1997; 99: 842–7.
65. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995; 85: 1075–82.
66. Meusers P, Engelhard M, Bartels H, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol* 1989; 7: 365–80.
67. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2819–26.
68. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005.
69. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064–71.
70. Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 2269–71.



71. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 676–84.
72. Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005; 23: 705–11.
73. Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM, et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 77–85.
74. Lefrere F, Delmer A, Suzan F, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002; 16: 587–93.
75. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003; 102: 749–55.
76. Gopal AK, Rajendran JG, Petersdorf SH, et al. High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 3158–62.
77. Stewart DA, Vose JM, Weisenburger DD, et al. The role of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 6: 263–6.
78. Ketterer N, Salles G, Espinouse D, et al. Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1997; 8: 701–4.
79. Haas R, Brittinger G, Meusers P, et al. Myeloablative therapy with blood stem cell transplantation is effective in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 1996; 10: 1975–9.
80. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3803–9.
81. Milpied N, Gaillard F, Moreau P, et al. High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 645–50.
82. Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, et al. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* 1998; 16: 13–8.
83. Andersen NS, Pedersen L, Elonen E, et al. Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant. *Eur J Haematol* 2003; 71: 73–80.
84. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2004; 15: 283–90.
85. Vandenberghe E, Ruiz de E, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 2003; 120: 793–800.
86. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma — results of a prospective randomized trial of the European MCL network. *Blood* 2004; Apr 1;105(7):2677- 84. Epub 2004 Dec 9.
87. Peggs KS, Mackinnon S, Linch DC. The role of allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2005; 128: 153–68.

88. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002; 87: 1258–64.
89. Cheng AL, Chen YC, Wang CH, et al. Direct comparisons of peripheral T-cell lymphoma with diffuse B-cell lymphoma of comparable histological grades — should peripheral T-cell lymphoma be considered separately? *J Clin Oncol* 1989; 7: 725–31.
90. Kwak LW, Wilson M, Weiss LM, et al. Similar outcome of treatment of B-cell and T-cell diffuse large-cell lymphomas: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1426–31.
91. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998; 9: 849–55.
92. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92: 76–82.
93. Weisenburger DD, Anderson JR, Diebold J, et al. Systemic anaplastic large-cell lymphoma: results from the non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Am J Hematol* 2001; 67: 172–8.

## РОЗДІЛ 14. ЛІМФОМА ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ

### 14.1 Вступ

Лімфоми високого ступеня злоякісності (ЛВСЗ) – невелика група гістологічно відмінних лімфом з набором спільних біологічних та клінічних особливостей. У цій главі обговорюються:

- Лімфома Беркітта (ЛБ)
- Лімфобластні лімфоми (ЛЛ) із Т- та В-типів клітин-попередників.

Це рідкісні лімфоми, які уражують переважно молодих людей і характеризуються надзвичайно високими темпами росту. Пацієнти часто стикаються з пухлинами, які дуже швидко зростають і заважають функціонуванню життєво важливих органів. Наприклад, середостіння є частою ділянкою, у якій розвивається ЛЛ, що призводить до непрохідності верхньої порожнистої вени, стиснення трахеї, перикардіального випоту і зазвичай вимагає невідкладної медичної допомоги. Так само сечовідна непрохідність є результатом швидкого зростання новоутворень у заочеревному просторі через ЛБ. Спроби у діагностиці часто ускладнені або обмежені через швидкий розвиток медичних ускладнень, спричинених основною хворобою. Лімфоми високого ступеня злоякісності мають високу здатність уражати кістковий мозок, центральну нервову систему (ЦНС) та інші ділянки з поганою здатністю до проникнення хіміотерапевтичних агентів – за цією рисою обирають стратегію лікування таких пацієнтів.

Мала поширеність цих лімфом, частота ускладнень на ранніх стадіях захворювання, при проведенні терапії, складність схем терапії вимагають, аби таких пацієнтів лікували тільки досвідчені команди спеціалістів.

### 14.2 Епідеміологія

Існує декілька епідеміологічних докладів щодо випадків ЛВСЗ серед західного населення. Лімфобластна лімфома є причиною 1/3 лімфом у дітей та лише 3-5% випадків лімфом у дорослих. Це прирівнюється до майже 160 випадків на рік для всієї Австралії.<sup>1</sup>

Для дорослих середній вік при діагностуванні Т-клітинної ЛЛ –21-22 роки, хоча у декількох доповідях йдеться про випадки В-клітинної ЛЛ у людей старшого віку.<sup>2-4</sup>Т-клітинна ЛЛ частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок, у співвідношенні чоловіки:жінки від 2:1 до 4,5:1.<sup>4,5</sup>

### 14.3 Коментарі щодо діагностики та стадіювання

#### 14.3.1. Лімфома Беркітта та лімфоми, подібні до лімфоми Беркітта

##### Перелік клініко патологічних особливостей

Клінічні	<p>Швидкий початок захворювання з великою пухлинною масою через короткий час подвоєння клітини. Може виглядати як гостра лейкемія з ураженням крові та кісткового мозку (L3 варіант гострої лімфоцитарної лейкемії). Синдром лізису пухлини спостерігається при лікуванні захворювання з великою пухлинною масою. Клініко-патологічні варіанти:</p> <p><i>Ендемічний:</i></p> <p>африканська, 4-7 років, переважно у чоловіків. Уражає щелепу, кістки лицевого черепа, очну западину. Менш часто – клубову кишку, сліпу кишку, яєчники, грудні залози, нирки.</p> <p><i>Спорадична:</i></p> <p>діти та молодь, переважно чоловіків. Ілеоцекальна маса. Менш часто: яєчники, грудні залози або нирки.</p> <p><i>Імунодефіцит-асоційована:</i>звичайно ВІЛ-асоційована.</p>
----------	---

Морфологія	<p>Одноманітні, проміжні за розміром клітини з декількома ядерцями, базофільна, часто вакуолізована цитоплазма. Висока швидкість оновлення популяції кліток з апоптозом; спостерігаються забарвлені тільця макрофагів і численні мітози.</p> <p>Варіанти: ЛБ з плазмацитоїдною диференціацією; атипічна ЛБ та подібні до ЛБ.</p>
Імунофенотип	<p>IgM, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+, bcl-6+, CD5-, CD23-, bcl-2-, TdT-.</p> <p>Ендемічна: CD21+, спорадична: CD21-.</p> <p>Індекс проліферативної активності (Ki-67) 100% обов'язковий, але не специфічний.</p>
Цитогенетика	<p>Соматична перебудова фрагментів Ig VH-генів t(8;14). Варіанти: t(2;8), t(8;22)</p> <p>EBV+ практично у всіх ендемічних випадках, 25-40% - у випадках, пов'язаних з імунодефіцитом. Діагностика лімфом, подібних до лімфоми Беркітта, вимагає специфічного підтвердження с-тус дизрегуляції.</p>

Лімфома Беркітта та лімфоми, подібні до лімфоми Беркітта, були й, певною мірою, залишаються джерелом непорозумінь щодо клініко-патологічних визначень, патологічних характеристик (як на нескладних, так і на ультраструктурних рівнях) та клінічного стану. Лімфома Беркітта патологічно визначається за допомогою t(8;14), t(2;8) або t(8;22), хромосомних транслокацій за участю гена с-тус, тоді як діагностування лімфом, подібних до лімфоми Беркітта (ЛПЛБ) було та є, значною мірою, менш визначеним.<sup>4</sup>

З епідеміологічного погляду лімфома Беркітта існує як три різні варіанти:

- Ендемічна ЛБ, випадки якої трапляються в Екваторіальній Африці та Новій Гвінеї
- Імунодефіцит-асоційована ЛБ, випадки якої найчастіше асоційовані з вірусом імунодефіциту людини
- Спорадична ЛБ, яка нараховує приблизно 2% з усіх видів лімфом у розвинутих країнах.

Супровідні рекомендації, які стосуються тільки спорадичної ЛБ та ЛПЛБ.

У межах певної патологічної групи лімфома Беркітта, В-ЛЛ, і В-клітинна гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) (L3) – захворювання, що характеризуються швидким розвитком симптомів і ознак за короткий строк, які без лікування призводять до небезпечних для життя ускладнень терміном від декількох днів до декількох тижнів. Ці захворювання в даний час найбільш певно патологічно визначені як злоякісні лімфоми, які, по суті, виявляються за 100%-ою позитивністю маркера проліферації Ki-67.

Патоморфологічний діагноз можна встановити за допомогою біопсії лімфатичного вузла та екстранодальної тканини або на підставі вивчення аспірата та трепанобіопсії кісткового мозку у пацієнтів з лейкемією. Для діагностики ЛБ або ЛПЛБ необхідно установити 100% позитивність Ki-67 при імунофенотипуванні.<sup>7</sup> Усі подібні випадки мають бути передані фахівцю з патогістології лімфом для підтвердження діагнозу.

Щодо визначення стадії захворювання, пацієнти з підозрюваними або підтвердженими ЛБ або ЛПЛБ повинні в повному обсязі пройти усі процедури, які допоможуть визначити стадію. Це розгорнутий аналіз крові, аспірація кісткового мозку та трепанобіопсія, повний біохімічний профіль із визначенням ЛДГ, сечової кислоти та електрофорезу білків сироватки. Необхідно зробити серологічний аналіз на ВІЛ, гепатити В і С та вірус Епштейн-Барра; провести КТ ший, грудної клітини, черевної порожнини і органів тазової ділянки. Зразки цереброспінальної рідини

отримують за допомогою люмбальної пункції, і після клінічного підтвердження може знадобитися проведення МРТ чи КТ ЦНС.

#### 14.3.2. Лімфобластні лімфоми

**Перелік клініко-патологічних особливостей: лімфобластна лейкемія/лімфома із Т-клітин-попередників**

Клінічні	Об'ємні утворення у середостінні, утруднення дихання, плевральний випіт, + / - висока кількість лейкоцитів крові й ураження кісткового мозку. Інші ділянки, які уражуються – ЦНС і гонади, а також лімфатичні вузли, селезінка, печінка, шкіра, кільце Вальдеєра. Прогноз та перебіг схожий з В-ГЛЛ.
Морфологічні	Дифузне ураження лімфовузлів +/- фолікулярна помірність ; зображення “зоряного неба”; лімфобласти середнього розміру; ядра круглі або вигнуті, дрібнозернистий хроматин, ядерця зазвичай непомітні.
Імунофенотип	TdT +; варіабельна експресія CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8; може бути ко-експресія CD4/8; варіабельна експресія CD10; пан-В антиген негативний; високий індекс проліферації (Ki-67 +).
Цитогенетичні	Клональна перебудова генів TCR; клональна реаранжировка IgH до 20% випадків; делеція TAL-1 у 25% випадків; del (9p) у 30% випадків; одна третина мають перебудови за участю TCR генів.

**Перелік клініко-патологічних особливостей: лімфобластна лейкемія (В-ГЛЛ) або лімфома (В-ЛБЛ) із В-клітин-попередників**

Клінічні	В-ГЛЛ: схильність до ураження ЦНС, лімфатичних вузлів, селезінки, печінки і гонад. Недостатність кісткового мозку. В-ЛБЛ: шкіра, кістки, м'які тканини і лімфатичні вузли
Морфологічні	В-ГЛЛ: клітини від малого до середнього розміру з дисперсним дрібнозернистим хроматином, численні мінливі ядерця, блакитно-сіра цитоплазма. Іноді клітини у формі ручного дзеркала, великі азурофільні гранули [t(9; 22) (q34; q11.2)]. В-ЛБЛ: Малого і середнього розміру клітини із закругленими, мінливими вигнутими ядрами, дисперсний хроматин, помірна мітотична активність. Часто зображення “зоряного неба”. Нагадує лімфоми Т-клітинного типу. Може формувати рисунок “змійки”, що нагадує лобулярну карциному грудних залоз.
Імунофенотип	TdT +, HLA-DR +, CD19 +, cCD79a +. CD10 + та CD24 + виключені у варіанті (4; 11) (q21; q23). Варіабельна експресія CD20, CD22 та CD45. CD13 і CD33 можуть бути виражені у В-ГЛЛ/ЛБЛ. Наявність CD10 та cIg визначають ступень зрілості. SIg, як правило, відсутній, за винятком деяких випадків пре-В-ОЛЛ /ЛБЛ. CD43 часто позитивний. Помірно високий індекс проліферації (Ki-67).
Генетичні	<i>Група сприятливого прогнозу:</i> Гіпердиплоїдія > 50 (DI від 1.16 до 1,6)

	t(12; 21) (p13; q22) (злиття TEL/AML1) <i>Група проміжного прогнозу:</i> Гіпердиплоїдія <51 триплоїдія, del(6q); del(9p); del(12p) <i>Група сприятливого прогнозу:</i> t(9; 22)(q34; q11.2) (злиття BCR/ABL з віковими варіантами) t(4;11)(q21;q23) (AF4/MLL) t(1,19) (q23;p13.3) (PBX/E2A) Гіпердиплоїдія
--	--

#### **Коментарі щодо діагностики і лікування**

Лімфобластні лімфоми формують іншу групу НХЛ високого ступеня злоякісності з дискретними цитологічними, гістологічними та клінічними особливостями. Переважаючий тип – це Т-клітинна лімфобластна лімфома (Т-ЛЛ), пухлина, що походить з незрілих тимоцитів і тісно пов'язана з Т-клітинним варіантом гострої лімфобластної лейкемії (Т-ГЛЛ). В-клітинна ЛЛ є дуже рідкісним і клінічно більш гетерогенним синдромом, який потребує окремого розгляду.

Патоморфологічними особливостями Т-ЛЛ є цитологічне визначення середніх та великих лімфобластів, часто із вигнутими ядрами, і характерний імунофенотип із виявленням ранніх Т-лінійних антигенів. За певних обставин, виявлення цих двох характеристик при пункційній біопсії може бути достатнім, щоб поставити точний діагноз Т-ЛЛ.

Пацієнти з Т-ЛЛ часто зустрічаються зі швидко прогресуючою наддіафрагмальною лімфаденопатією або з симптомами, пов'язаними із непрохідністю верхньої порожнистої вени, стисненням трахеї або плевральним чи перикардальним випотами. Ці клінічні симптоми можуть вже за короткий термін потребувати невідкладної медичної допомоги, яка вимагає швидкої діагностики, стадіювання та лікування. Ураження кісткового мозку та / або ЦНС на ранньому етапі трапляється часто.

Різниця між Т-ЛЛ і Т-ГЛЛ часто є спірною. Обидва захворювання тісно пов'язані між собою, адже походять від злоякісної трансформації кортикальних тимоцитів. Хоча генетичні та цитогенетичні аномалії, що спостерігаються при Т-ГЛЛ і Т-ЛЛ більш різноманітні, ніж при лімфомі Беркітта, існує схожий розподіл цих молекулярних змін і часткова подібність цитологічних та імунофенотипових знахідок. Обидва захворювання уражають кістковий мозок. Дійшли згоди щодо розподілу Т-ЛЛ та Т-ГЛЛ: <25% бластів у при дослідженні кісткового мозку при Т-ЛЛ та >25% бластів при Т-ГЛЛ.

Крім аналізу кісткового мозку, пацієнтам із підозрюваною або підтвердженою Т-ЛЛ рекомендується, по можливості, пройти повний обсяг процедур для встановлення стадії захворювання, що включає загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (із визначенням ЛДГ і сечової кислоти), рентген органів грудної порожнини, комп'ютерну томографію грудної клітки, черевної порожнини й тазової ділянки, аналіз цереброспінальної рідини за допомогою люмбальної пункції. Біопсія нодальної чи екстранодальної тканини обов'язково має бути проведена, якщо немає клінічних перешкод.

<b>Настанова - Лімфоми високого ступеня злоякісності - фахівець патологоанатом, оцінка кісткового мозку і цереброспінальної рідини</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Біопсія тканин з підозрою на лімфому Беркітта або інші лімфоми високого ступеня злоякісності має бути передана на розгляд патологоанатому – фахівцю у діагностуванні лімфоми	IV	3
Пацієнти із вперше діагностованою лімфомою високого ступеня злоякісності мають пройти обов'язкове дослідження кісткового мозку і цереброспінальної рідини.	IV	8

#### **Загальні зауваження щодо ведення пацієнтів**

Загалом, до НХЛ високого ступеня злоякісності застосовуються ті ж принципи лікування, як і до всіх інших лімфом: точний діагноз на основі адекватної біопсії тканини, повне встановлення стадії хвороби клінічно, патоморфологічно й рентгенологічно, і відповідне лікування, яке проводить досвідчена команда медичних працівників. Проте, є ряд особливих обставин, які потребують лікування випадків НХЛ високого ступеня злоякісності за участю команд медпрацівників із глибоким досвідом роботи в лікуванні злоякісних гематологічних захворювань високого ступеня злоякісності. Ці фактори включають:

- відносно молодий вік хворих у порівнянні із іншими формами НХЛ, які частіше діагностують у хворих середнього віку
- відносно високий потенціал виживності за умови необхідного догляду
- часті труднощі в отриманні достатньої біопсії для діагностування
- високі темпи захворювання і частота серйозних медичних ускладнень, пов'язаних із внутрішньогрудним і внутрішньочеревним ураженням та ураженням ЦНС і кісткового мозку
- ризик серйозних метаболічних ускладнень, таких як гіперурикемія, гіперкаліємія і гостра ниркова недостатність у ранні строки після початку хіміотерапії у зв'язку із лізисом пухлини
- складність протоколів комбінованої хіміо- та променевої терапії

Настанова - Лімфома високого ступеня злоякісності - Міждисциплінарна допомога	Рівень доказовості	Посилання
Пацієнти зі щойно діагностованою лімфомою високого ступеня злоякісності в ідеальному випадку повинні проходити лікування в спеціалізованих установах, які мають досвід у лікуванні цих захворювань.	IV	9, 10

#### 14.4 Лімфома Беркітта

Стандартні програми лікування, що використовуються для НХЛ проміжного ступеня злоякісності, виявилися непридатними для радикального лікування хворих із ЛБ і ЛПЛБ.

Через відносну рідкісність цих пухлин, для ЛБ і ЛПЛБ не було проведено великих рандомізованих досліджень. Однак в останні десятиліття була невелика кількість доповідей за результатами II фази досліджень, які продемонстрували високі показники частоти відповіді та поліпшення показників виживання за допомогою короткострокових режимів високої інтенсивності.<sup>8, 11</sup>

Таблиця 14.1 Результати лікування у дорослих лімфоми Беркітта

Дослідження	Протокол	К-ть пацієнтів	Результати
McGrath et al. 1996 <sup>11</sup>	CODOX-M/IVAC NCI 89-C41	41 (20 дорослих)	2-річна EFS 92%
Mead et al. 1996 <sup>12</sup>	CODOX-M/IVAC (UKLG)	52 (всі дорослі)	2-річна EFS: - низький ризик 83,3% - високий ризик 59,5%
Patte et al. 1991 <sup>8</sup>	LMB	34(деякі з IV стад. ДВККЛ)	35-міс. DFS 68%
Schwenn et al. 1991 <sup>13</sup>	HiC-COM	20	2-річна EFS 75%

Thomas et al. 1999 <sup>14</sup>	Hyper-CVAD	26 (всі дорослі)	3-річна OS 49%
Reirer et al. 2000 <sup>16</sup>	BFM 86	151 (всі діти, у деяких великоклітинна НХЛ)	7-річна EFS 81%

### Коментар робочої групи:

Для лікування пацієнтів з лімфомою Беркіта можуть бути рекомендовані наступні схеми поліхіміотерапії (ПХТ): CODOX-M/IVAC, R- CODOX-M/IVAC, Hyper-CVAD, R- Hyper-CVAD, DA-EPOCH-R, CALGB, GMALL-B-ALL/NHL 2002 (BFM-like), R-EPOCH. Вважаємо доцільним доповнити Таблицю 14.1. Результати лікування у дорослих лімфому Беркітта даними досліджень стосовно зазначених схем ПХТ.

Дослідження	Протокол	К-ть пацієнтів	Результати
Thomas et al. 2006 [33]	R-Hyper-CVAD	31 (ЛБ чи В-ГЛЛ)	4-річна OS 75%
Rizzieri et al, 2004 [34]	CALGB protocol 9251	92 (всі дорослі)	50% 3-річна EFS
Thomas et al, 2006 [35]	CALGB 10002		2-річна OS 90%
Barnes et al, 2011 [36]	R-CODOX-M/IVAC	(всі дорослі)	3-річна OS 77%
K. Dunleavy et al. [37]	DA-EPOCH-R	29 (всі дорослі)	OS 100% (медіана спостереження 57 місяців)
Multicentre Study to Optimize Therapy of B-ALL and High-grade Non-Hodgkin's Lymphoma in Adults 2002; Amendment VII	GMALL-B-ALL/NHL 2002 (BFM-like)	28 (всі дорослі)	

Протокол лікування GMALL-B-ALL/NHL (BFM-like) був розроблений і застосований 2002 році. Ця схема ПХТ є досить громіздка і призначається рідко. Вважаємо доцільним навести його в цій настанові, оскільки в окремих ситуаціях цей режим може бути терапією вибору при лікуванні пацієнтів з високоагресивними неходжкінськими лімфомами

### GMALL-B-ALL (BFM-like)

Передфаза:

Преднізолон 60 мг/м<sup>2</sup> перорально в три прийоми – день 1-5

Циклофосфамід 200 мг/м<sup>2</sup> в/венно – день 1-5

Блок А1:

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/венно – день 7

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> перорально в три прийоми – день 8-12

Вінкрестин 2 мг в/венно – день 8

Іфосфамід 800 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 60 хв. – день 8-12

Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 24 години – день 8 (пацієнти старше 55 років – 500 мг/м<sup>2</sup>)

Етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 1 годину – день 11-12

Цитарабін 2×150 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 1 годину – день 11-12 кожні 12 годин

Інтратекально (день 8 та 12):

- Цитарабін 40 мг
- Метотрексат 15 мг
- Дексаметазон 4 мг

Блок В1:

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/венно – день 28

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> перорально за три прийоми – день 29-33



Вінкристин 2 мг в/венно – день 29

Циклофосфамід 200 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 60 хв. – день 29-33

Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 24 години – день 29 (пацієнти старше 55 років – 500 мг/м<sup>2</sup>)

Доксорубіцин 25 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 15 хв – день 32-33

Інтраатекально (день 29 та 33):

- Цитарабін 40 мг
- Метотрексат 15 мг
- Дексаметазон 4 мг

Блок С1:

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в – день 49

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> перорально в три прийоми – день 50-54

Вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс 2 мг) в/венно – день 50

Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 24 години – день 8 (пацієнти старше 55 років – 500 мг/м<sup>2</sup>)

Етопозид 250 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 1 годину – день 53-54

Цитарабін 2×2000 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 3 години – день 54 з проміжком 12 годин (пацієнти старше 55 років – 2×1000 мг/м<sup>2</sup>)

Якщо у подальшому запланована високодозова хіміотерапія, після завершення блоку С1 проводиться колекція аутологічних стовбурових клітин:

Блок А2:

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/венно – день 77

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> перорально в три прийоми – день 78-82

Вінкристин 2 мг в/венно – день 78

Іфосфамід 800 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 60 хв. – день 78-82

Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 24 години – день 78 (пацієнти старше 55 років – 500 мг/м<sup>2</sup>)

Етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 1 годину – день 81-82

Цитарабін 2×150 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 1 годину – день 81-82 кожні 12 годин інтраатекально (день 78 та 82):

- Цитарабін 40 мг
- Метотрексат 15 мг
- Дексаметазон 4 мг

Блок В2:

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/венно – день 98

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> перорально в три прийоми – день 99-103

Вінкристин 2 мг в/венно – день 99

Циклофосфамід 200 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 60 хв. – день 99-103

Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 24 години – день 99 (пацієнти старше 55 років – 500 мг/м<sup>2</sup>)

Доксорубіцин 25 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 15 хв день – 102-103

Інтраатекально (день 99 та 103):

- Цитарабін 40 мг
- Метотрексат 15 мг
- Дексаметазон 4 мг

Блок С2:

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/венно – день 119

Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> перорально в три прийоми – день 120-124

Вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс 2 мг) в/венно – день 120

Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 24 години – день 120 (пацієнти старше 55 років – 500 мг/м<sup>2</sup>)

Етопозид 250 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 1 годину – день 123-124

Цитарабін 2 рази з проміжком 12 годин по 2000 мг/м<sup>2</sup> в/венно за 3 години – день 124 (пацієнти старше 55 років – 2 рази з проміжком 12 годин по 1000 мг/м<sup>2</sup>)

Загальним принципом у цих терапевтичних програмах є інтенсифіковане використання декількох хіміотерапевтичних агентів, зокрема, метотрексату, циклофосфаміду, антрациклінів і цитарабіну, що використовуються у повторюваних короткострокових курсах зі строком лікування менше шести місяців, після чого нема підтримуючої терапії. Вибір препаратів, які добре проникають у ЦНС, такі як метотрексат і цитарабін, може усунути необхідність у профілактичній променевої терапії ЦНС.

Настанова - Інтенсивне лікування лімфоми Беркітта	Рівень доказовості	Посилання
Дорослі з лімфомою Беркітта мають лікуватися, по можливості, інтенсивною комбінованою хіміотерапією відносно обмеженої тривалості у відповідності до однієї з нещодавно опублікованих схем лікування.	III	8, 11-15

#### 14.5 Лімфобластна лімфома

Оптимальне лікування для дорослих з Т-лімфобластною лімфомою(Т-ЛЛ) не було визначено.

Ранні оцінки результатів протоколів хіміотерапії, спочатку розроблених для лікування лімфоми проміжного ступеня злоякісності, що включали антрациклін, вінкрисдин, преднізолон, а також інші препарати, показали незадовільні результати. В одному дослідженні показник повної відповіді склав тільки 53%. Майже у половини пацієнтів, які не отримували профілактики ураження ЦНС, воно сталося у подальшому, і лише 20% з них мали тривале виживання без прогресії<sup>17</sup>. Хоча не проводились рандомізовані клінічні випробування, СНОР-подібні схеми без лікування ЦНС і довгострокової підтримуючої терапії виявляються недостатньою терапією для Т-ЛЛ<sup>4,17-20</sup>.

Після поліпшення результатів терапії у дітей, яких лікували за протоколами, призначеними для лікування ГЛЛ (інтенсивна багатокомпонентна індукція і консолідуєча терапія, профілактичне лікування ЦНС і тривала підтримуюча терапія), аналогічна стратегія лікування була застосована у дорослих пацієнтів з Т-ЛЛ<sup>19, 21 – 35</sup>. Результати другої фази великих, нещодавно опублікованих досліджень наведені в таблиці 14.2.

**Таблиця 14.2. Результати ГЛЛ-подібних режимів у дорослих пацієнтів з Т-лімфобластною лімфомою**

Дослідження	К-ть випадків	Режим	ЦНС Терапія	%ПВ	%ВВЗ	%Виживання
Slater et al. 1986 <sup>24</sup>	51	L2 L10 або модифікований L17 або модифікований ммомодифікований L17 або модифікований	ІТ	78	75 (5 років) (60, якщо лейкокемія)	45 (5 p)
Coleman et al. 1986 <sup>25</sup>	44	Sy, Dox, VP, Lasp, MP, MTX	променева терапія (ІТ) ЦНС, ІТ.	95	35	40 (5 p)
Morel et al. 1992 <sup>19</sup>	30 22 7	LNH-84 FRALLE LALA i.th.	ІТ ІТ ЦНС, ІТ ІТ ЦНС	83 91 86	44 52 33	60 65 57
Bouabdallah et al. 1998 <sup>33</sup>	50 12	LALA або BFM Різні НХЛ	ІТ ЦНС, ІТ	89 58	45 на 5p	49 на 5p
Thomas et al. 1999 <sup>34</sup>	24	Hyper CVAD	ІТ ЦНС, ІТ	96	72 на 3 p	80 (3 p)
Hoelzer et al. 2002 <sup>35</sup>	45	GMALL 04/89, 05/93	ІТ ЦНС, ІТ	93	62 на 5 p	51 (5 p)

**Коментар робочої групи:**

Існують дані щодо ефективності застосування схем поліхіміотерапії: CODOX-M/IVAC, R-CODOX-M/IVAC, Hyper-CVAD, R-Hyper-CVAD, GMALL-B-ALL/NHL 2002 (BFM-like), DA-EPOCH-R R-EPOCH при лікуванні пацієнтів з лімфобластною лімфомою. Слід зазначити, що схема поліхіміотерапії [32-45]. CALGB на час написання даної адаптованої клінічної настанови не може застосовуватись, оскільки лікарський засіб меркаптопурин, включений до неї, станом на 01.05.2013 в Україні не зареєстрований.

Хоча початкові показники повних відповідей становили до 96%, частота системних рецидивів та рецидивів ЦНС була високою, з довготривалим показником ВВЗ 45-72%. Ці результати є еквівалентними тим, які спостерігаються при ГЛЛ. Важливими прогностичними факторами у дорослих з Т-ЛЛ були виявлені вік, рівень ЛДГ сироватки і наявність ураження кісткового мозку. Відмінності в результатах, що повідомили в різних дослідженнях, можуть відображати варіативність групи пацієнтів за цими прогностичними факторами.

Хоча не проводилося порівняльних клінічних випробувань, більшість дослідників схиляється до використання однієї зі схем для лікування ГЛЛ з використанням комбінації зі щонайменше чотирьох препаратів індукційної хіміотерапії з профілактичним інтратекальним введенням препаратів, інтенсивною консолідуючою хіміотерапією, подальшим профілактичним лікуванням ЦНС з інтратекальною терапією, системною терапією високодозовим метотрексатом або опроміненням голови після тривалої підтримуючої терапії антиметаболітами.

Настанова - Лімфобластна лімфома - Інтенсивне лікування	Рівень доказовості	Посилання
Дорослим пацієнтам з лімфобластною лімфомою слід призначати режим, розроблений для терапії гострої лімфобластної лейкемії.	III	19, 21
Це також має включати профілактику ЦНС	III	36

#### 14.5.1 Профілактика і лікування ділянок з поганою здатністю до проникнення хіміотерапевтичних агентів

Існує високий рівень рецидивів у ЦНС під час або після системної хіміотерапії НХЛ високого ступеня злоякісності. Пацієнти з високим рівнем ЛДГ або ураженням голови та шиї піддаються більшому ризику<sup>36</sup>. Профілактика ураження ЦНС є обов'язковою.

Променева та хіміотерапія дають рівноцінні результати щодо виживання, а в одному дослідженні, опромінені пацієнти мали значно менше епізодів рецидивів ЦНС<sup>37</sup>. Профілактика, проведена на ранньому етапі курсу системного лікування, може виявитися більш ефективною<sup>25</sup>. Для уникнення пізніх ускладнень дітям краще призначати хіміотерапію. У дорослих ризик пізніх ускладнень є набагато меншим і променева терапія є альтернативою, коли є протипоказання до хіміотерапії.

Поєднання променевої терапії та хіміотерапії використовується для лікування підтвердженого ураження ЦНС.

Не існує будь-якого призначення для профілактики ураження яєчок.

#### 14.5.2 Лікування ранніх ускладнень

##### Лізіс пухлини

Через високий показник клітинної проліферації у пацієнтів може виникати гіперурикемія і гіперфосфатемія або їх розвиток може початися після першого введення хіміопрепаратів через швидкий лізіс пухлини. Всі пацієнти повинні бути оцінені на наявність гіперурикемії та

ниркової недостатності до початку лікування. Профілактика алопуринолом і подвійна норма рідини мають бути призначені до початку хіміотерапії.

Терапія препаратами оксидази уратів має призначатися пацієнтам з великою пухлинною масою, так як цей засіб швидко зменшує показник сечової кислоти до невизначуваного рівня, перетворивши його в алантоїн – дуже високо водорозчинну сполуку. Використання уратоксидази різко знижує кількість метаболічних ускладнень при лізисі пухлини. Гіперурикемія має бути корегована за допомогою гідратації в/в та р.о., алкалінізації, та достатнього сечовиділення, (адекватний діурез отримують до початку хіміотерапії), аби знизити ризик розвитку ниркової недостатності через лізис пухлини.

Гіперфосфатемію корегують за допомогою в/в гідратації, форсованого діурезу і введення карбонату кальцію перорально (зауважимо, що севеламер гідрохлориду в якості нового перорального кишкового фосфат-зв'язуючого агенту може стати доступним). Надмірної алкалінізації сечі слід уникати. Якщо гіперфосфатемія глибока, вона зазвичай супроводжується гіпокальціємією. Заміщення кальцію не рекомендується, доки нема симптомів недостатності кальцію. При гострому лізисі пухлини є високий ризик гіперкаліємії та смерті. Заміщення калію слід уникати! Якщо, незважаючи на підтримуючі заходи, метаболічні порушення або баланс рідини не піддаються контролю, необхідно провести гемодіаліз. Той об'єм і тип моніторингу, який необхідний для хворих із гострим лізисом пухлини, вимагає лікування в спеціалізованих медичних установах.

### **14.5.3 Ускладнення, спричинені лімфою**

*Обструкція дихальних шляхів, синдром здавлення верхньої порожнистої вени, тампонада серця*

Велика пухлинна маса у середостінні може призвести до важкої обструкції дихальних шляхів. Проблема може бути гострою через дуже високу швидкість оновлення клітинної популяції пухлини при НХЛ високого ступеня злоякісності. Відповідна респіраторна підтримка та цитостатична терапія мають бути застосовані негайно. Через надзвичайну чутливість Т-ЛЛ до цитостатичного впливу, під час хіміотерапії спостерігається швидка відповідь. Променева терапія також може дати швидку відповідь пухлини, і за допомогою малих доз можна досягти значного її зменшення. Однак всі пацієнти повинні почати хіміотерапію протягом декількох днів, і одночасне використання променевої терапії на середостінні та хіміотерапія антрациклінами може викликати важкі ураження слизової оболонки.

Тампонада серця потребує швидкого початку специфічної терапії разом із парацентезом перикарда. Здавлення верхньої порожнистої вени, хоча й не рідкість у цій ситуації, як правило, не є небезпечною для життя.

#### *Ускладнення з боку черевної порожнини*

Масивне ураження черевної порожнини (зазвичай з асцитом) найчастіше виникає при лімфомі Беркітта і може бути причиною перфорації та/або непрохідності кишечника (у тому числі кишкової інвагінації), шлунково-кишкової кровотечі, непрохідності сечоводу, непрохідності нижньої порожнистої вени та лімфатичних судин. Шлунково-кишкові кровотечі або непрохідність можуть потребувати хірургічного втручання. Початкове лікування має також включати протипухлинну терапію цитостатичними препаратами.

Непрохідність сечоводу може потребувати початкового лікування за допомогою хірургічних стентів або нефростоми і негайним призначенням протипухлинної терапії. Така непрохідність має ще більше значення за наявності великої пухлинної маси а лікування потребує отримання достатнього діурезу і терапії гіперурикемії та гіперфосфатемії, щоб уникнути або звести до мінімуму гостру ниркову недостатність.

#### *Неврологічні ускладнення*

Неврологічні невідкладні стани включають параплегію, паралічі черепних нервів, менінгеальну хворобу та інтрацеребральні пухлини. Загалом, гарну відповідь отримують за допомогою хіміотерапії. Екстрадуральна хвороба є причиною параплегії і дуже швидко реагує на

системну терапію. Затримка в призначенні лікування може призвести до незворотної паралегії через порушення кровопостачання спинного мозку.

<b>Настанова - Лімфобластна лімфома - Спеціалізована медична допомога</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Пацієнтів з лімфобластною лімфомою мають лікувати в установах, які мають досвід лікування ранніх ускладнень цього захворювання	IV	19, 21
Профілактику рідиною та алопуринолом слід починати до початку лікування	IV	36

#### 14.5.4 Оцінка відповіді

Janisek et al. повідомили, що рестадіювання на основі сканування з галієм на ранньому етапі дозволяє прогнозувати результат у пацієнтів, які отримують лікування за схемою СНОР<sup>38</sup>. Цього не слід застосовувати у дітей, які мають набагато кращі результати при використанні сучасної інтенсивної терапії. Оцінка відповіді за допомогою сканування з галієм не рекомендується.

Планова вторинна хірургічна ревзія не рекомендується на основі доказів, представлених групою ВФМ.<sup>15</sup> Для пацієнтів із захворюванням високого ризику, які вже отримують інтенсивні режими, визначати залишок хвороби в кінці терапії не має великого значення, оскільки у цьому випадку залишаються лише деякі терапевтичні можливості (які, однак, можуть включати високодозову терапію і трансплантацію стовбурових клітин).

Раннє виявлення повільного реагування вторинним хірургічним втручанням може бути показано, якщо початково пацієнту було призначено режим низького ризику, оскільки він дасть можливість інтенсифікувати терапію.

Роль сканування для обстеження наприкінці терапії сумнівна, оскільки раннє виявлення рецидиву навряд чи вплине на кінцевий результат.

Роль нових засобів сканування, таких як ПЕТ-сканування, при обстеженні пацієнтів, яких лікують від НХЛ високого ступеня злоякісності, ще належить визначити.

#### 14.5.5 Роль ад'ювантної променевої терапії для ділянок з великою пухлинною масою

Хоча променева терапія покращує виживання при лімфомі проміжного ступеню злоякісності з великою пухлинною масою, немає ніяких доказів того, що вона покращує результати при НХЛ високого ступеня злоякісності. Рандомізоване дослідження у дітей не продемонструвало підвищення показників виживання та виявило збільшення гострої токсичності при променевій терапії на великі пухлинні маси у середостінні.<sup>39</sup> Комбінація променевої та хіміотерапії на основі антрациклінів збільшує частоту побічних ефектів променевої терапії, зокрема, реакції шкіри і слизових оболонок у зоні опромінення.

Променева терапія може бути призначена при наявності залишкових пухлинних мас, що накопичують галій, але, з огляду на невелику кількість таких випадків, не існує переконливих доказів її користі. Променева терапія може також бути призначена при наявності обструкції дихальних шляхів при встановленні діагнозу, хоча немає жодних доказів того, що відповідь на променево терапію буде скорішою, ніж на хіміотерапію.

<b>Настанова - Променева терапія і захворювання з великою пухлинною масою</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Ад'ювантна променева терапія не призначається для лікування ділянок з первинною великою	II	39

пухлинною масою при лімфомі високого ступеня злоякісності		
---	--	--

#### 14.5.6 Трансплантація кісткового мозку та стовбурових клітин

##### *Високодозна хіміотерапія з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ВДХТ з АТГСК)*

У ряді досліджень була розглянута роль ранньої ВДХТ та/або загального опромінення тіла у пацієнтів з Т-ЛЛ при першій повній відповіді, після чого була проведена ТГСК з використанням кріоконсервованих клітин кісткового мозку або периферичної крові. Початкові результати свідчать про переконаливі відповіді у до 75% випадків, в той час як велика серія випадків, зібрана EBMT показала ВВЗ 63% за шість років. В одному невеликому рандомізованому дослідженні порівняли стандартну хіміотерапію з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин.<sup>42</sup> Всього були рандомізовані 65 пацієнтів, 31 з них отримали ВДХТ+ТГСК і 34 – звичайну хіміотерапію. Показники трирічного безрецидивного виживання склали 24% у групі хіміотерапії і 55% у групі ВДХТ, різниця не була статистично значущою. Інші невеликі дослідження II фази наведені в таблиці 14.3.<sup>33,40,41,43-46</sup>

**Таблиця 14.3 Результати ВДХТ з АТГСК у дорослих пацієнтів з Т-лімфобластною лімфомою у першій ремісії**

Дослідження	К-ть випадків	Смертність, пов'язана з лікуванням%	ВВЗ%	Виживаність%
Milpied et al. 1989 <sup>43</sup>	13	0	70	80 (2 роки)
Santini et al. 1989 <sup>44</sup>	12	0	75	н/д
Verdonck et al. 1992 <sup>40</sup>	9	0	67	н/д
Baro et al. 1992 <sup>45</sup>	14	9	77	85
Sweetenham et al. 1994 <sup>46</sup>	21	14	н/д*	63
Jost et al. 1995 <sup>41</sup>	12	0	42	н/д
Bouabdallah et al. 1998 <sup>33</sup>	18	0	н/д	50 (5 років)
Sweetenham et al. 2001 <sup>42</sup>	31	3	50 (2 роки)	н/д

\*н/д – нема даних

ВДХТ з АТГСК у дорослих з Т-ЛЛ при першій повній відповіді виявляється ефективним лікуванням, але не було доведено переваг перед підтримуючої хіміотерапії.

##### *Аллогенна трансплантація кісткового мозку*

Роль аллогенної трансплантації кісткового мозку на ранніх етапах терапії у дорослих з Т-ЛЛ не була визначена. Були представлені результати кількох невеликих досліджень II фази.<sup>33, 43,47,48</sup>

Хоча токсичність виявляється вищою у пацієнтів, які отримують алотрансплантацію, довгострокові результати не відрізняються від результатів пацієнтів, які отримують ВДХТ з аутологічною трансплантацією.

**Таблиця 14.4 Результати аллогенної трансплантації кісткового мозку у дорослих з Т-лімфобластною лімфомою у першій ремісії**

Дослідження	Кількість випадків	% смертності пов'язаної з лікуванням	ВВЗ%	% виживання
Phillips et al. 1986 <sup>47</sup>	2	0	н/д*	н/д
Ernst et al. 1986 <sup>43</sup>	8	23	н/д	69
Milpied et al. 1989 <sup>43</sup>	12	17	67	80
Bouabdallah et al. 1998 <sup>33</sup>	11	17	н/д	78 (5 років)

\*н/д – нема даних

Настанова - Високодозна хіміотерапія й аутологічна трансплантація стовбурових клітин	Рівень доказовості	Посилання
Високодозна хіміотерапія з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин є ефективною терапією для пацієнтів з лімфобластною лімфомою в першій ремісії, але не було доведено можливості отримати кращих показників виживання без ознак захворювання. ВДХТ при цьому має проводитися тільки в рамках клінічних досліджень	III	40,41

#### **Коментар робочої групи.**

На момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови ВДХТ з АТГСК рутинно виконується лише в деяких регіонах України. Аллогенна трансплантація не виконується рутинно. Може бути виконана в Україні за наявності родинного сумісного донора.

#### **14.5.7 Спостереження та ведення пізніх наслідків терапії: важливість мультидисциплінарного підходу**

Тривале спостереження вимагає: (а) щоб пацієнт у кінцевому підсумку взяв на себе відповідальність за його/її медичне спостереження та (б) призначення постійного сімейного лікаря, який отримує підтримку від спеціалізованого центра.

#### **Особливі питання**

- фертильність
- затримка статевого дозрівання - рідко
- зростання – якщо ЦНС профілактика включає променеви терапію, більш виражено, якщо залучені хребет/гіпофіз
  - вторинні злоякісні новоутворення – пухлини головного мозку при опроміненні голови; мієлодисплазія, гострий мієлобластний лейкоз
  - гіпотиреоз – ефект розсіювання променевої терапії
  - рівень інтелекту та психо-соціальна адаптація
  - кардіотоксичність антрациклінів – тривале спостереження доводить, що до серцевої недостатності призводять навіть низькі дози антрациклінів

#### **Лікування рецидиву**

Прогноз для пацієнтів із системними рецидивами НХЛ високого ступеня злоякісності поганий. Відповіді на інтенсивну salvage-хіміотерапію можна досягнути, але вона рідко буває довготривалою. Були опубліковані результати досліджень з невеликою кількістю пацієнтів, де

продемонстровано випадки успішного лікування рецидивів НХЛ високого ступеня злякисності за допомогою або аутологічної, або аллогенної трансплантації стовбурових клітин, хоча частка довгострокового виживання без ознак захворювання у групі цих хворих є низькою.

Ізольовані рецидиви ЦНС або інших екстрамедулярних ділянок можна лікувати променевою терапією місцево, але в подальшому зазвичай розвиваються системні рецидиви.

#### 14.5.8 Лікування В-лінійної лімфобластної лімфоми

Це становить 15% від усіх лімфобластних лімфом у дітей. Підходи до терапії ГЛЛ у цьому випадку розглядаються як оптимальне лікування.<sup>49, 50</sup>

#### *Коментар робочої групи*

*З метою обґрунтування вибору схем ПХТ при лікуванні пацієнтів з лімфомами високого ступеня злякисності робочою групою складено таблицю доказовості, що наведена в додатку 6, на основі аналізу даних щодо застосування різних режимів ПХТ за результатами досліджень, наведених в списку літератури розділу 14.*

#### 14.6 Список літератури

1. Cancer in Australia 1998. Vol 15 edn. Canberra: Australian Institutes of Health and Welfare and Australasian Association of Cancer Registries, 2001.
2. Yeh KH, Cheng AL, Su JJ, et al. Prognostic significance of immunophenotypes in adult lymphoblastic lymphomas. *Anticancer Res* 1997; 17: 2269–72.
3. Soslow RA, Baergen RN, Warnke RA. B-lineage lymphoblastic lymphoma is a clinicopathologic entity distinct from other histologically similar aggressive lymphomas with blastic morphology. *Cancer* 1999; 85: 2648–54.
4. Salloum E, Henry-Amar M, Caillou B, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults: a clinicopathological study of 34 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1609–16.
5. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1238–48.
6. Siebert R, Matthiesen P, Harder S, et al. Application of interphase fluorescence in situ hybridization for the detection of the Burkitt translocation t(8;14)(q24;q32) in B-cell lymphomas. *Blood* 1998; 91: 984–90.
7. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 1994; 83: 1460–6.
8. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991; 9: 123–32.
9. Mauch PM, Armitage JA, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma. Lippincott, 2003. 10. <[www.doh.gov.uk/cancer](http://www.doh.gov.uk/cancer)>. 2004.
11. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14: 925–34.
12. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1264–74.
13. Schwenn MR, Blattner SR, Lynch E, Weinstein HJ. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991; 9: 133–8.
14. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2461–70.



15. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage — a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 359–72.
16. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95: 416–21.
17. Voakes JB, Jones SE, McKelvey EM. The chemotherapy of lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1981; 57: 186–8.
18. Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Intensive chemotherapy for adult lymphoblastic lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 29: 80–2.
19. Morel P, Lepage E, Brice P, et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1078–85.
20. Kaiser U, Uebelacker I, Havemann K. Non-Hodgkin's lymphoma protocols in the treatment of patients with Burkitt's lymphoma and lymphoblastic lymphoma: a report on 58 patients. *Leuk Lymphoma* 1999; 36: 101–8.
21. Coleman CN, Cohen JR, Burke JS, Rosenberg SA. Lymphoblastic lymphoma in adults: results of a pilot protocol. *Blood* 1981; 57: 679–84.
22. Levine AM, Forman SJ, Meyer PR, et al. Successful therapy of convoluted T-lymphoblastic lymphoma in the adult. *Blood* 1983; 61: 92–8.
23. Bernasconi C, Brusamolino E, Lazzarino M, Salvaneschi L, Isernia P, Magrini U. Lymphoblastic lymphoma in adults: a study on 30 patients treated with two different programs according to bone marrow findings. *Tumori* 1984; 70: 355–62.
24. Slater DE, Mertelsmann R, Koziner B, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 1986; 4: 57–67.
25. Coleman CN, Picozzi VJ, Jr., Cox RS, et al. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1628–37.
26. Bradstock KF, Koutts J, Stanton A, et al. Improved treatment results for lymphoblastic lymphoma in adolescents and adults using a doxorubicin-based (APO) protocol. *Aust N Z J Med* 1988; 18: 563–8.
27. Willemze R, Peters WG, Colly LP. Short-term intensive treatment (V.A.A.P.) of adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Eur J Haematol* 1988; 41: 489–95.
28. Bernasconi C, Brusamolino E, Lazzarino M, Morra E, Pagnucco G, Orlandi E. Lymphoblastic lymphoma in adult patients: clinicopathological features and response to intensive multiagent chemotherapy analogous to that used in acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 1990; 1: 141–6.
29. Sweetenham JW, Mead GM, Whitehouse JM. Adult lymphoblastic lymphoma: high incidence of central nervous system relapse in patients treated with the Stanford University protocol. *Ann Oncol* 1992; 3: 839–41.
30. De Witte T, Awwad B, Boezeman J, et al. Role of allogenic bone marrow transplantation in adolescent or adult patients with acute lymphoblastic leukaemia or lymphoblastic lymphoma in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 767–74.
31. Colgan JP, Andersen J, Habermann TM, et al. Long-term follow-up of a CHOP-based regimen with maintenance therapy and central nervous system prophylaxis in lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1994; 15: 291–6.
32. Zinzani PL, Bendandi M, Visani G, et al. Adult lymphoblastic lymphoma: clinical features and prognostic factors in 53 patients. *Leuk Lymphoma* 1996; 23: 577–82.
33. Bouabdallah R, Xerri L, Bardou VJ, et al. Role of induction chemotherapy and bone marrow transplantation in adult lymphoblastic lymphoma: a report on 62 patients from a single center. *Ann Oncol* 1998; 9: 619–25.

34. Thomas DA, Kantarjian H, O'Brien S. Outcome with the Hyper-CVAD regimen in lymphoblastic lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 38: 11a.
35. Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 4379–85.
36. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91: 1178–84.
37. Laver JH, Barredo JC, Amylon M, et al. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report. *Leukemia* 2000; 14: 369–73.
38. Janicek M, Kaplan W, Neuberg D, Canellos GP, Shulman LN, Shipp MA. Early restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1631–7.
39. Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1169–74.
40. Verdonck LF, Dekker AW, de Gast GC, Lokhorst HM, Nieuwenhuis HK. Autologous bone marrow transplantation for adult poor-risk lymphoblastic lymphoma in first remission. *J Clin Oncol* 1992; 10: 644–6.
41. Jost LM, Jacky E, Dommann-Scherrer C, et al. Short-term weekly chemotherapy followed by high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic and Burkitt's lymphomas in adult patients. *Ann Oncol* 1995; 6: 445–51.
42. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2927–36.
43. Milpied N, Ifrah N, Kuentz M, et al. Bone marrow transplantation for adult poor prognosis lymphoblastic lymphoma in first complete remission. *Br J Haematol* 1989; 73: 82–7.
44. Santini G, Coser P, Chisesi T, et al. Autologous bone marrow transplantation for advanced stage adult lymphoblastic lymphoma in first complete remission. A pilot study of the non-Hodgkin's Lymphoma Co-operative Study Group (NHLCSG). *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 399–404.
45. Baro J, Richard C, Sierra J, et al. Autologous bone marrow transplantation in 22 adult patients with lymphoblastic lymphoma responsive to conventional dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 33–8.
46. Sweetenham JW, Liberti G, Pearce R, Taghipour G, Santini G, Goldstone AH. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1358–65.
47. Phillips GL, Herzig RH, Lazarus HM, Fay JW, Griffith R, Herzig GP. High-dose chemotherapy, fractionated total-body irradiation, and allogeneic marrow transplantation for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 480–8.
48. Ernst P, Maraninchi D, Jacobsen N, et al. Marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a multi-centre study from the European Co-operative Bone Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1: 81–6.
49. Magrath IT. Management of high-grade lymphomas. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 40–8.
50. Neth O, Seidemann K, Jansen P, et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Mediatr Oncol* 2000; 35: 20–7.

## РОЗДІЛ 15 ЛІМФОМИ У ДІТЕЙ

***Коментар робочої групи:***

*Робочою групою не здійснювався переклад даного фрагменту, оскільки цільова група пацієнтів, для яких розробляється адаптована клінічна настанова, – дорослі віком від 18 років.*

## Розділ 16. ЛІМФОМИ АСОЦІЙОВАНІ З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

### 16.1 Вступ

Давно було виявлено, що порушення в імунній системі асоціюються з підвищеною частотою виявлення лімфом. Повідомлення про цей зв'язок були задокументовані з різною достовірністю та частотою.

До ВООЗ класифікації<sup>1</sup> внесені:

1. Лімфопроліферативні захворювання (ЛПЗ) асоційовані з первинним імунодефіцитом
2. Лімфоми асоційовані з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)
3. Посттрансплантаційні ЛПЗ
4. Метотрексат (МТХ) асоційовані ЛПЗ

Лімфоми, що виникають при таких станах відрізняються рядом особливостей. Вони включають специфічну морфологічну будову, частоту екстранодальних варіантів, частіше виявлення інтеграції вірусу Епштейн-Барра (ЕБВ) у клітини лімфоми, і, що важливо, потенціал регресії без проведення специфічної терапії на фоні та за умови можливості проведення маніпуляцій з імунною системою, шляхом, наприклад, вилучення імуносупресивних препаратів. Ці особливості характерні для всіх чотирьох типів лімфом асоційованих з імунодефіцитом в тій чи іншій мірі. В цьому розділі, де це було можливо, зроблені узагальнення проте не виключає необхідності розглядати кожен клінічний сценарій незалежно.

### 16.2 Лімфопроліферативні захворювання (ЛПЗ) асоційовані з первинним імунодефіцитом (ПІД)

*Коментар робочої групи:*

*Подальша розробка протоколів лікування даної групи пацієнтів проводиться не буде, у зв'язку з цим переклад даного розділу настанови не здійснюється.*

### 16.3 Тактика ведення лімфом, асоційованих з ВІЛ

#### 16.3.1 Передумови

Лімфома являється частим ускладненням ВІЛ-інфекції, що корелює як з тривалістю так і зі ступенем імуносупресії. Частота розвитку її складає від 1,6% до 6% щорічно<sup>17</sup>. Впровадження високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) призвело до редукції захворюваності на лімфоми, частково на первинні лімфоми ЦНС (ПЛЦНС).

ВООЗ класифікація:

- Лімфоми, що також зустрічаються у імунокомпетентних пацієнтів
- Лімфома Беркіта
- Класична
- З плазмоцитоїдною диференціацією
- Атипова
- ДВВКЛ
- Центробластна
- Імунобластна
- Екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони (MALT-лімфома) (рідко)
- Периферична Т-клітинна лімфома (рідко)
- Класична лімфома Ходжкіна
- Лімфоми, що зустрічаються переважно у ВІЛ-позитивних пацієнтів
- Первинна лімфома серозних оболонок
- Плазмобластна лімфома ротової порожнини
- Лімфоми, що також виникають у інших пацієнтів з імунодефіцитом
- Поліморфна В-клітинна лімфома (PTLD-like)

### 16.3.3 Клінічна картина

Лімфоми представлені переважно агресивними В-клітинними лімфомами<sup>18</sup>, найчастіше лімфоною Беркіта, ДВВКЛ, первинною лімфоною серозних оболонок (ПЛСО) та лімфобластною лімфоною ротової порожнини. Частіше, ніж при лімфомах у імунокомпетентних хворих, виявляється позитивний результат інфікування ЕБВ. Цей показник варіює в залежності від гістологічного типу лімфоми та зони ураження<sup>18</sup>. В цілому, морфологічні знахідки не відрізняються від таких у імунокомпетентних пацієнтів. Лімфома Беркіта з плазмоцитоїдною диференціацією, ПЛСО) та лімфобластна лімфома ротової порожнини рідко зустрічаються у пацієнтів без ВІЛ-інфекції. ПЛСО асоціюється з саркомою Капоші, HHV8-інфекцією. ПЛЦНС частіше зустрічається у ВІЛ-позитивних пацієнтів, а частота розповсюдженості даного типу лімфом швидко зменшилася з впровадження ВААРТ (див. розділ 2).

Частота лімфоми Ходжкіна також зростає приблизно у 8 разів у ВІЛ-позитивній популяції<sup>18</sup>. Частіше виявляються менш сприятливі гістологічні підваріанти (з лімфоїдним виснаженням та змішано-клітинний варіанти) та розповсюджені стадії захворювання. Як правило, це ЕБВ-позитивні випадки, що асоційовані з менш сприятливим прогнозом, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів.

### 16.3.4 Терапія системних НХЛ

#### Хіміотерапія

В еру до появи ВААРТ проведено 3 проспективних рандомізованих дослідження у пацієнтів з лімфомами (табл. 16.1), в яких вивчалася інтенсивність доз хіміотерапевтичних режимів. The AIDS Clinical Trials Group порівнювали схему лікування mBACOD у стандартних та редукованих дозах (переважно на 50%) і не продемонстрували будь-які переваги у рівні відповідей або виживаності в одній з груп.<sup>19</sup> Токсичність була вищою у групі стандартної терапії, не зважаючи на рутинне застосування ГМ-КСФ.

Табл. 16.1 Рандомізовані дослідження хіміотерапії для пацієнтів з ВІЛ-асоційованою лімфоною

Дослідження	Кількість	Режим	Медіана CD4-лімфоцитів	Кількість ПВ	Вживаність
Kaplan et al. 1997, <sup>19</sup>	94 98	100% mBACOD 50% mBACOD	100	45 40	7,2 міс (медіана) 8,2 міс
Tirelli et al. 1999, <sup>20</sup>	80 79	СНОР АСVB	200	65 56	51% за 2 роки 51% за 2 роки
Tirelli et al. 1999, <sup>20</sup>	59 51	100 % СНОР Редукція СНОР	60	63* 39*	35% за 2 роки 28% за 2 роки

\*статистично значимо

Дослідники The French-Italian Cooperative Group стратифікували пацієнтів за несприятливими прогностичними факторами, як-то: історія СНІДу в анамнезі, кількість CD4 <100 клітин/дЛ та статус за шкалою ECOG  $\geq 2$ <sup>20</sup>. У 159 пацієнтів без несприятливих факторів стандартний СНОР порівнювався з більш інтенсивними режимами (АСVB). Усі пацієнти отримували підтримку Г-КСФ. Не було виявлено достовірної різниці у відповіді на терапію, показниках безпідійної та загальної виживаності. При проведенні курсів ПХТ АСVB виявлена більша гематологічна токсичність без різниці у рівні смертності. Для пацієнтів з одним несприятливим фактором стандартний СНОР порівнювався з курсом СНОР з редукацією дози (50% доксорубіцину та циклофосфаміду). Рівень ПР був значно вищим у пацієнтів, що отримували стандартний СНОР, - 63% порівняно з 39% у групі пацієнтів, що отримували курс з редукацією дози (p = 0.001), проте різниці у рівні загальної виживаності не виявлено.

За попередніми дослідженнями можливо очікувати позитивних результатів від подовженої інфузійної терапії у першій лінії або в якості сальвадж-терапії в еру

ВААРТ.<sup>17</sup> Два режими, CDE<sup>21</sup> та EPOCH, продемонстрували обіцяючі результати.<sup>22</sup> У 39 пацієнтів, що отримували курс EPOCH повідомлялося про вражаючі 74% досягнення ПР, 92% виживаності, вільної від захворювання та 60% загальної виживаності з медіаною періоду спостереження близько 4 років. Втім не проведено рандомізованих досліджень, в яких проведено порівняння інфузійної та стандартної терапії.

Зважаючи на те, що СНОР має однакову ефективність з більш інтенсивними режимами у імунокомпетентних пацієнтів з лімфомами<sup>23</sup>, вірогідно очікувати аналогічне співвідношення і у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою лімфою. А отже СНОР може бути визнаний стандартом лікування, що являється позицією the French–Italian Group study. Не до кінця ясно чи мають бути всі пацієнти проліковані з курсом ПХТ СНОР у повних дозах. Дослідження The French–Italian Group свідчать, що такий курс може бути ефективним навіть у пацієнтів з групи несприятливого прогнозу.<sup>20</sup> Рекомендується призначати повнодозовий СНОР з ВААРТ для удосконалення рівня відповідей на терапію та редукції вторинної імунної недостатності. Інфузійні режими, такі як EPOCH, можуть бути розумною альтернативою, проте це вимагає проведення рандомізованих порівняльних досліджень з курсом СНОР в еру ВААРТ. А даний час немає даних щодо ролі прискороного курсу СНОР-14 та комбінації з ритуксимабом, специфічних для ВІЛ-позитивної популяції пацієнтів.

#### ***Профілактика ураження ЦНС***

Цей підхід не вивчався інтенсивно в контексті ВІЛ-асоційованої лімфоми. Втім часте ураження ЦНС повідомляється з перших досліджень, і деякі центри рекомендують проводити ЦНС-профілактику усім пацієнтам<sup>17</sup>. Ця рекомендація стала результатом відсутності спеціальних досліджень та адаптації настанов для лікування аналогічних типів лімфом у ВІЛ-негативній популяції пацієнтів.

#### ***Ритуксимаб***

У попередніх результатах одного дослідження з вивчення комбінації CDE з ритуксимабом у 29 пацієнтів було повідомлено про досягнення рівня ПР 86% та 80% актуальної загальної виживаності<sup>24</sup>. The AIDS Malignancy Consortium у вересні 2002 року буде завершено рандомізоване дослідження порівняння ефективності СНОР з ритуксимабом та самостійного СНОР.

#### ***ВААРТ***

На тепер є лише попередні результати вивчення взаємодії хіміотерапії та ВААРТ. Дослідження EPOCH продемонструвало, що використання діданозину під час хіміотерапії асоційоване з меншою гематологічною токсичністю.<sup>22</sup> The AIDS Malignancy Consortium вивчали комбінацію ВААРТ зі ставудину, ламівудину та індінавіру з стандартним або редукованим СНОР і не виявили зростання рівня токсичності.<sup>25</sup> Кліренс циклофосфаміду був меншим на 50% порівняно з групою історичного контролю без різниці в очікуваному кліренсі доксорубіцину та індінавіру. При проведенні ВААРТ слід уникати застосування зідовудину у зв'язку з його гематологічною токсичністю.<sup>21, 25</sup> Якщо застосування ВААРТ суттєво знижує смертність та захворюваність від ускладнень СНІДу, а дослідження хіміотерапії в еру до ВААРТ демонстрували смертність до 25% пацієнтів, що досягли ПР від цих ускладнень, рекомендується проводити ВААРТ під час або після завершення хіміотерапії. Деякі невеликі проспективні дослідження продемонстрували покращення виживаності пацієнтів, які отримували ВААРТ. Результати одного нерандомізованого дослідження повідомляли про медіану виживаності від 8.2 до 17.8 місяців у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою НХЛ в пост-ВААРТ еру.<sup>26</sup> Це дослідження продемонструвало рівень досягнення ПР 71% у пацієнтів, що отримували ВААРТ порівняно з 30% без даного виду лікування. В іншому дослідженні, проведення ВААРТ було асоційовано з поліпшенням виживаності, ризик смерті зменшувався на 84%.<sup>27</sup> Ретроспективне вивчення факторів ризику у більше 200 пацієнтів виявило, що відповідь на ВААРТ є незалежним прогностичним чинником показника виживаності.<sup>28</sup>

Тому рекомендовано всім пацієнтам з СНІД-асоційованою лімфою призначати ВААРТ.

### 16.3.5 Терапія ПЛЦНС

До впровадження ВААРТ прогноз для пацієнтів з ПЛЦНС був надзвичайно поганим. Частина пацієнтів мала надто важкий стан для проведення як променевої, так і хіміотерапії. Впровадження ВААРТ призвело до значної кількості повідомлень щодо покращення прогнозу. Hoffman et al. Повідомляли про надзвичайне поліпшення виживаності таких пацієнтів, коли вдається досягти імунного відновлення з ВААРТ.<sup>29</sup> В цілому, настанови з лікування мають бути такими, як і для імунокомпетентних пацієнтів.

### 16.3.6 Терапія лімфоми Ходжкіна

Не проведено рандомізованих досліджень щодо лікування. Більшість повідомлень стосуються невеликої групи хворих, які були проліковані за добре відомими схемами, такими як ABVD. З моменту впровадження ВААРТ проведені спроби лікування за допомогою більш інтенсивних режимів. Нещодавно було проведено успішне випробування режиму Stanford V.<sup>30</sup> Якщо у пацієнтів досягнуто відновлення імунної системи за допомогою ВААРТ, лікування може бути проведене за рекомендаціями як для ВІЛ-негативних пацієнтів.

#### *Трансплантація кісткового мозку*

Успішне відновлення імунної системи за допомогою ВААРТ дозволило проводити високодозову хіміотерапію і трансплантацію стовбурових клітин як сальвадж-терапію для пацієнтів з рефрактерними та рецидивними лімфомами. Gabarre і співавтори повідомили про результати аутологічної трансплантації кісткового мозку та стовбурових клітин крові у восьми таких пацієнтів, п'ять з яких досягли ПВ і 5-річної виживаності до +15 місяців.<sup>31</sup> Krishnan і співавт. повідомили про результати лікування дев'яти подібних хворих, сім з яких досягли ЧВ і медіана виживаності склала 19 місяців. Ці скромні результати представляють значне покращення в порівнянні з раніше очікуваними результатами для таких пацієнтів.<sup>32</sup>

Аллогенна трансплантація стовбурових клітин, як правило, мала невдалі результати, було повідомлено про один випадок рецидиву лімфоми у пацієнта в ремісії після сингенної трансплантації.<sup>33</sup> Повідомлено про результати немієлоаблативної аллогенної трансплантації стовбурових клітин у двох пацієнтів, один з лімфоною і один з гострою мієлоїдною лейкемією.<sup>34</sup> Обидва вижили. Один пацієнт помер від рецидиву протягом першого року, другий - залишався в стадії ремісії протягом двох років.

#### *Екстранодальні лімфоми*

Цей тип лімфом у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією має бути пролікований згідно настанов специфічних для даної локалізації у ВІЛ-негативних хворих.

<b>Настанова – тактика ведення ВІЛ-асоційованих лімфом</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Стандартний СНОР має бути обраний у якості основного підходу для лікування ВІЛ-асоційованих лімфом, окрім того очікуються нові дані	IV	19, 23
ВААРТ має бути розпочата у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими лімфоми	III	22, 26
Лімфома Ходжкіна має лікуватися як у ВІЛ-негативних хворих з додаванням ВААРТ	III	30

#### **Ключове положення**

**ПЛЦНС має лікуватися як у ВІЛ-негативних хворих з додаванням ВААРТ.**

## 16.4 Посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання

### 16.4.1 Передумови

Посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання (ПТЛЗ) виникають як результат імуносупресії у реципієнта аллографту. Вони включають ряд патологій описаних у ВОЗ класифікації<sup>35</sup> і виникають у 1-20% випадків, в залежності від числа змінних, які будуть розглянуті нижче. ПТЛЗ можуть бути ранніми (протягом першого

року після трансплантації) або пізніми (в будь-який час після цього). ПТЛЗ у реципієнтів були пов'язані трансплантацією солідних органів всіх типів, а також кісткового мозку або стовбурових клітин. Виявлення пацієнтів, що мають високий ризик даної патології перед проведенням трансплантації, являється важливим етапом проведення трансплантації.

### 16.4.2 ВООЗ класифікація

#### *Коментар робочої групи:*

*Робочою групою переклад розділу не здійснювався, оскільки інформація розділу не буде використана при адаптації настанови.*

### 16.4.3 Клінічні особливості

Клінічний перебіг має різні прояви залежно від специфічних факторів ризику описаних нижче, а також морфологічного типу ПТЛЗ та інших особливостей. Ранній розвиток ПТЛЗ зазвичай представлений синдромом, подібним до інфекційного мононуклеозу, з шийною лімфаденопатією та збільшенням мигдаликів, або ж просто підвищенням температури неясного генезу. Пізні випадки, подібно іншим лімфомам пов'язаним з імунодефіцитом, зазвичай представлені екстранодальними локалізаціями, які можуть проявлятися порушенням функції органів, часто включно і аллографту.

#### **Ключове положення**

Пацієнти з ПТЛЗ мають пройти стандартні діагностичні процедури з акцентом на обстеження екстранодальних органів, включаючи аллографт.

### 16.4.4 Фактори ризику

Майже всі сучасні знання стосовно факторів ризику післятрансплантаційних лімфопроліферативних розладів (ПТЛР) отримані з ретроспективних обсерваційних групових досліджень. Всі ці дослідження мають одне або декілька істотних обмежень, у тому числі: невелика кількість досліджуваних, малий час спостереження віддалених наслідків, системна похибка повторюванні, системна похибка від додаткових втручань, гетерогенність пересаджуваних органів, неуніфікованість діагнозів, або включення тільки ранніх ПТЛР. Разом з тим, деякі послідовні спостереження були зроблені.

До факторів ризику відносяться:

- серологічний ВЕБ- і ЦМВ-статус донора і реципієнта
- імуносупресивна терапія
- вік реципієнта
- основне захворювання
- вид трансплантованого органу
- інші фактори

#### *Серологічний ВЕБ і ЦМВ статус донора і реципієнта*

ВЕБ (вірус Епштейн-Барра) один з основних ко-факторів розвитку ПТЛР. Серонегативний на ВЕБ реципієнт (R-) може отримати ВЕБ від серопозитивного донора (D+). Попередня серонегативність збільшує частоту ПТЛР у 10 - 75 разів порівняно з ВЕБ-серопозитивними реципієнтами (R+) органів від серопозитивних донорів.<sup>36</sup> Більшість ПТЛР в цій ситуації виникає у донорів ВЕБ. У R+, ВЕБ реактивація є звичним механізмом.

Цитомегаловірусна (ЦМВ) сероневідповідність (R-, D+) в декількох дослідженнях була пов'язана із збільшенням у 7,3 рази ризику ПТЛР<sup>36, 37</sup>, хоча це не вдалося підтвердити в невеликому дослідженні трансплантації легень в педіатрії.<sup>38</sup> Реактивована ЦМВ-інфекція може



відігравати певну роль в ПТЛР, але тут важко відокремити роль самої інфекції від її колінеарного зв'язку з більш високим рівнем імуносупресії. ЦМВ сероневідповідність демонструє важливу синергію між ВЕБ сероневідповідністю і ОКТЗ терапією у підвищенні схильності до ПТЛР.<sup>36</sup>

#### *Імуносупресивна терапія*

Ступінь і тривалість імуносупресії, на рівні із специфічними агентами, є важливими і визнаними факторами ризику для ПТЛР.

#### *Специфічні агенти*

##### *ОКТЗ*

ОКТЗ пов'язують зі значним підвищенням ризику раннього початку, високих стадій і смертності від ПТЛР.<sup>36,39-43</sup> Swinnen et al.<sup>39</sup> першим повідомив про збільшення (у дев'ять разів) поширеності ПТЛР серед реципієнтів після трансплантації серця, які отримали більше 10 мг кумулятивної дози ОКТЗ. Більш високі дози пов'язують з підвищеним ризиком: ПТЛР виникли у 6,2% хворих, які отримували  $\leq 75$  мг, і у 35,7%, які отримували  $> 75$  мг ( $p < 0,001$ ). Повідомлений багатовимірно-скоригований відносний ризик ПТЛР після лікування ОКТЗ варіюється в діапазоні від 1,8 до дев'ятикратного збільшення.<sup>36, 39,44,45</sup> Відносний ризик ПТЛР синергічно збільшується від чотирьох до 6 разів у випадку комбінації ОКТЗ терапії з іншими факторами ризику, таких як ВЕБ і ЦМВ сероневідповідність (D +, R-). Поєднання всіх трьох факторів ризику пов'язане з більш ніж 500-кратним збільшенням ризику (95% ДІ 324–862) ПТЛР порівняно з відсутністю всіх трьох факторів.<sup>39</sup> Середній час розвитку ОКТЗ-асоційованих ПТЛР становив від чотирьох до семи місяців після пересадки, але загалом відбувався протягом першого року.<sup>36, 39,44,46</sup> Два дослідження<sup>47, 48</sup> не змогли підтвердити високий рівень і ранній початок ПТЛР у лікованих ОКТЗ реципієнтів, але недостатня статистична потужність і високий початковий рівень імуносупресії утруднюють інтерпретацію цих досліджень.

##### *Кальціневринові інгібітори (циклоспорин і такролім)*

Ці речовини пов'язані із збільшенням ризику ПТЛР у один–п'ять разів. Мультиваріантний аналіз великої бази даних Спільного Дослідження Трансплантації (45141 реципієнтів нирок і 7634 реципієнтів серця) дав можливість припустити, що потрібна терапія з інгібітором кальціневрину пов'язана з 1,5-разовим збільшенням відносного ризику ПТЛР порівняно з подвійною терапією або із застосуванням виключно циклоспорину.<sup>45</sup> Цей висновок був підтверджений в одноцентровому австралійському дослідженні на 2030 пацієнтах після трансплантації нирок.<sup>46</sup> Зв'язок між рівнями циклоспорину і ПТЛР повністю не встановлений.<sup>47.</sup><sup>49</sup> Пов'язана з циклоспорином захворюваність ПТЛР, майже порівнювана із захворюваністю, що пов'язана з терапією такролімом у дорослих.<sup>46, 50</sup>

У педіатричних пацієнтів терапія такролімом підвищує ризик ПТЛР до 11 разів (абсолютний ризик 11 - 20%) по відношенню до пацієнтів, які отримували циклоспорин.<sup>47, 51,52</sup> Вищі рівні такроліму були достовірним фактором ризику розвитку лімфоми у багатофакторній логістичній регресії після пересадки печінки в педіатричній популяції.<sup>51</sup> Однак цих даних недостатньо для конкретних рекомендацій.

##### *Мікофенолят мофетіл*

Декілька короткострокових багатоцентрових, рандомізованих контрольованих досліджень не встановили достовірного збільшення ризику ПТЛР у зв'язку з цим засобом.<sup>53-55</sup> Однак, ці роботи не мали достатньої потужності для надійної оцінки ефекту.

#### **Коментар робочої групи 4**

*Міжнародна непатентована назва лікарського засобу мікофенолят мофетилу – кислота мікофенолова*

##### *Антитіла до рецепторів інтерлейкіну-2 (базиліксимаб, даклізумаб)*

Індукція цим агентом<sup>56-59</sup>, не була пов'язується з підвищеним ризиком ранніх ПТЛР в короткострокових (один рік) рандомізованих контрольованих дослідженнях. Об'єднані дані двох рандомізованих, плацебо-контрольованих випробувань даклізумабу ( $n = 535$ ) не показали підвищеного ризику ПТЛР порівняно з плацебо за період три роки.<sup>58</sup>

**Коментар робочої групи 4**

Станом на 01.05.2013р. лікарські засоби базиліксимаб, даклізумаб не зареєстровані в Україні.

**Сіролім і RAD**

Розмір вибірки і час спостереження віддалених результатів були занадто малі, щоб точно визначити ризик ПТЛР від цих чинників.<sup>60, 61</sup> Було показано, що макролідний імунодепресант, RAD (еверолім, аналог рапаміцину/сіроліму) пригнічує ріст ВЕБ-трансформованих В-лімфоцитів людини в умовах *in vitro* та *in vivo*<sup>62</sup>, тобто він може виявитися ефективним в профілактиці та лікуванні ПТЛР. Разом з тим клінічний досвід застосування цього препарату недостатній для підтвердження цього припущення.

**Коментар робочої групи:**

Станом на 01.05.2013р. лікарський засіб сіролімус не зареєстрований в Україні.

**Антитимоцитарний глобулін (АТГ)**

Як повідомлялося в невеликих обсерваційних групових дослідженнях він збільшував<sup>45, 51,60,63</sup>, або не мав впливу<sup>38,46,64</sup> на виникнення ПТЛР. У всіх дослідженнях, в яких відмічалася шкідлива дія анти-лімфоцитарних антитіл на ризик ПТЛР, пацієнти, що отримували АТГ змішувалися з тими, хто отримував ОКТЗ, і не проводилося окремого аналізу призначень АТГ. Таким чином, ризик АТГ, міг бути переоціненим. З іншого боку, негативні дослідження базувалися на відносно невеликій кількості випадків (до 29) і, можливо, мали недостатню потужність.

**Тривалість та інтенсивність імуносупресії**

ПТЛР можуть виявлятися як вже за місяць, так і протягом декількох років після трансплантації. Захворюваність ПТЛР є найвищою в перший рік, тобто у період найбільш інтенсивної імуносупресії (близько 100 випадків/10<sup>5</sup> пацієнтів на рік), і потім зменшується приблизно на 60% в наступний період (приблизно 40 випадків/10<sup>5</sup> пацієнтів на рік).<sup>36,45,46,65</sup>

Більш інтенсивна імуносупресія пов'язана з більш раннім початком ПТЛР. Penn<sup>44</sup> наводить дані про середній проміжок часу між трансплантаціями суцільних органів і діагностикою ПТЛР у сім місяців для ОКТЗ, у 15 місяців для циклоспорину, і у 48 місяців для пацієнтів, які отримували азатіоприн/циклофосфамід. У великій групі трансплантацій нирок, середній проміжок часу був шість місяців для ОКТЗ, 48 місяців для потрійної терапії інгібіторами кальціневрину/преднізолоном/азатіоприну ормикофенолятом), і 168 місяців для подвійної терапії (преднізолон + азатіоприн).<sup>42</sup>

Для ВЕБ-асоційованих осіб більш характерний ранній початок ПТЛР, ніж пізній. В одній серії, у 50% ВЕБ-позитивних ПТЛР виникли протягом шести місяців після трансплантації, в той час як у 50% ВЕБ-негативних ПТЛР не було протягом п'яти років після трансплантації.<sup>66</sup>

Пізній початок (кілька років) ПТЛР мав менш виразний зв'язок з потужною імуносупресією.<sup>46, 67,68</sup> Певна частина цього зв'язку може відображати системну похибку більш коротких періодів спостереження віддалених результатів у дослідженнях нових, більш потужних варіантів імуносупресивної терапії. ПТЛР Т-клітинного походження зустрічаються рідко, і можуть виникати на більш віддалених строках після трансплантаційні.<sup>69</sup>

**Вік реципієнта**

Пацієнти дитячого віку мають більш високу частоту ПТЛР, ніж дорослі реципієнти подібних алотрансплантатів. Цьому сприяє висока частка ВЕБ і ЦМВ-серонегативних реципієнтів. Zangwill і співавт. повідомили загальну частоту виникнення ПТЛР 26% у 50 педіатричних реципієнтів після пересадки серця (середній період спостереження віддалених результатів 3,3 року), при цьому ризик, пов'язаний зі ВЕБ-статусом: 0% у пацієнтів із стійким R-статусом, 5% у R +, і 63% у пацієнтів з сероконверсією після трансплантації.<sup>70</sup>

Но повідомляв про подібні результати в серії реципієнтів після трансплантації нирки у дітей.<sup>71</sup> Рівні у серонегативних дорослих є відносно нижчими.<sup>71, 72</sup>

Старший вік реципієнтів, як видається, є фактором ризику розвитку ПТЛР з пізнім початком (> 1 року). У Спільному Дослідженні Трансплантації захворюваність з пізнім початком ПТЛР у 7634 реципієнтів після пересадки серця була значно вищою в осіб віком понад 49 років

ніж у молодших за 20 років (480 проти 99 випадків/105 пацієнтів на рік відповідно).<sup>45</sup> Схожа слабка тенденція спостерігалася і у 45141 реципієнта після пересадки нирки.

### **Основне захворювання**

Захворювання гепатитом С припускалося як фактор ризику ПТЛР, і це ускладнювало трансплантацію печінки в двох невеликих ретроспективних дослідженнях з використанням одночасного або ретроспективного контролю (11% проти 2% і 7% проти 1%,  $p < 0,05$ ).<sup>73,74</sup> Проте, в цих дослідженнях проводився одномірний аналіз, без поправки на потенційні змішувальні фактори, наприклад, попередню імуносупресію. Подібний результат повідомлявся стосовно ПТЛР у реципієнтів серцевих трансплантатів (8% у ВГС-позитивних порівняно з 2% у ВГС-негативних,  $p = 0,01$ ).<sup>75</sup>

Про сильний зв'язок повідомлялося в одній із серій пацієнтів з пересадженою печінкою для лікування гістіоцитозу клітин Лангерганса. ПТЛР розвинулися у двох третин пацієнтів.<sup>76</sup>

В одному ретроспективному, одноцентровому груповому аналізі ( $n=128$ ) повідомлялася більш висока частота ПТЛР у дітей з муковісцидозом після алотрансплантації легень (23% проти 4% за інших показань, скоригована похибка 11,0, 95% ДІ 2.7-55.7).<sup>38</sup>

### **Тип трансплантованого органу**

Ризик ПТЛР, здається, сильно залежить від виду трансплантованого органу. Ризик найнижчий при трансплантації кісткового мозку, нирок і підшлункової залози (1-2%)<sup>45,46</sup>; проміжний при трансплантації печінки та серця (2-4%)<sup>45,77</sup>, і найвищий при трансплантації легень і кишечника.<sup>74,78-81</sup> Додаткові коливання ризику частково можуть бути зумовлені змінами імуносупресивного навантаження (менший ступінь імуносупресії застосовується при трансплантації нирок і підшлункової залози, тому що відторгнення і втрата трансплантата загалом не становить негайної загрози для життя). Крім того, велика кількість лімфоцитів, що переносяться з трансплантатами легень або кишечника, полегшує інфікування ВЕБ.<sup>67,82</sup>

Трансплантовані органи характеризуються специфічним ризиком ПТЛР у пацієнтів. У Спільному Дослідженні Трансплантації показано, що ниркова лімфома розвинулася у 14,2% реципієнтів ниркового трансплантата порівняно з 0,7% реципієнтів серця. Участь алотрансплантата в розвитку ПТЛР найчастіша ( $\geq 80\%$ ) у пацієнтів, яким пересаджувалися легені і кишечник.<sup>38,67,79-81,83</sup>

При пересадках кісткового мозку між HLA-сумісними рідними братами та сестрами захворюваність ПТЛР, як правило, не перевищує 1%.<sup>84-86</sup> Певні фактори ризику зумовлюють суттєве підвищення частоти.<sup>87-89</sup> Серед цих авторів ризику HLA-несумісні трансплантати, виснаження Т-клітин трансплантата, тяжка реакція трансплантату проти хазяїна (РТПХ), а також як і у реципієнтів солідних органів, ВЕБ-серонегативність та використання антитимочитарного глобуліну.

### **Інші фактори ризику**

- Імунологічний профіль: невелике, проспективне, одноцентрове, групове випадок-контроль дослідження показало, що висока абсолютна кількість активованих клітин-природних кілерів NK (CD56 + DR +) на початку дослідження була значним, незалежним провісником розвитку ПТЛР.<sup>90</sup>

- Генний поліморфізм цитокінів: попередні дані свідчать про те, що розвиток ПТЛР пов'язаний з низькопродуктивним поліморфізмом гамма-інтерферону (80% проти 12%)<sup>91</sup> і альфа-фактору некрозу пухлин.<sup>92</sup>

- В невеликих, одиничних дослідженнях педіатричної популяції трансплантатів в якості окремих факторів ризику ПТЛР були виявлені європеїдна раса, трупний донор<sup>47</sup> і аденотонзиллярна гіпертрофія.<sup>93</sup>

- Ступінь HLA-несумісності не виявив виразного впливу на ризик ПТЛР у реципієнтів трансплантованих органів, що, однак, не стосується трансплантації кісткового мозку.<sup>67</sup>

**Вказівки інших настанов**

*ASTS/ASTP ВЕБ-ПТЛР Цільової групи та міжнародного погоджувального симпозиуму, організованого клінікою Мейо.*

Встановлено три епідеміологічних фактори ризику ПТЛР: ВЕБ серонегативність (R-) до трансплантації, ЦМВ захворювання в ЦМВ-невідповідного пацієнта (D+/R-) і високі дози антилімфоцитарних антитіл під час імуносупресії.

Настанова – Післятрансплантаційні лімфопроліферативні розлади (ПТЛР) – фактори ризику	Рівень доказовості	Посилання
Два основних відомих фактора ризику розвитку ПТЛР - це вірусна Епштейн-Барр (ВЕБ) сероневідповідність і цитомегаловірусна (ЦМВ) сероневідповідність (R-, D+).	III-2	36, 37

**Ключове положення**

Перед пересадкою необхідно попередньо встановити вірусний статус реципієнта та донора стосовно вірусу Епштейн-Барра (ВЕБ) та цитомегаловірусу (ЦМВ) для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку післятрансплантаційних лімфопроліферативних розладів (ПТЛР).

Настанова – Післятрансплантаційні лімфопроліферативні розлади (ПТЛР) – фактори ризику	Рівень доказовості	Посилання
Використання ОКТ3 є третім відомим сильним фактором ризику ПТЛР.	III-2	39

**Ключове положення**

Після трансплантації необхідно звести до мінімум застосування ОКТ3 і реципієнтів необхідно віднести до групи високого ризику розвитку післятрансплантаційних лімфопроліферативних розладів (ПТЛР).

Рекомендації для майбутніх досліджень

- Необхідний проспективний збір детальних клінічних даних у національних реєстрах (наприклад, ANZDATA), в тому числі відомості про демографічні чинники, імуносупресію, ВЕБ і ЦМВ статус, й інші потенційні фактори ризику у всіх реципієнтів, а також виявляти випадки ПТЛР.
- Необхідно поширити уніфікацію практики серологічного ВЕБ і ЦМВ тестування як донорів, так і реципієнтів до проведення трансплантації. Це допоможе виявити пацієнтів з груп ризику і може вплинути на наступні рішення щодо лікування і проведення імуносупресії проти відторгнення.
- Випробування нових імуносупресивних препаратів та подальше постмаркетингове спостереження повинні окремо оцінювати зміни та впливи на ризик ПТЛР.

**16.4.5 Спостереження****Моніторинг вірусного навантаження ВЕБ**

Вимірювання вірусного навантаження ВЕБ в плазмі крові і мононуклеарах периферичної крові використовується для виявлення пацієнтів з ризиком розвитку ПТЛР. Дослідження важко порівнювати через край високу варіабельність схем та методів виявлення і аналізу ВЕБ. Однак в більшості випадків у пацієнтів з ПТЛР вірусне навантаження ВЕБ більш високе, ніж у пацієнтів

без ПТЛР. Це погоджується з доказами, що дві третини реципієнтів стають постійними носіями вірусного навантаження без ознак ПТЛР. Пізніші дослідження з використанням кількісної ПЛР в реальному часі дають можливість визначити порогові рівні ВЕБ, вище яких у пацієнтів значно підвищується ризик розвитку ПТЛР.<sup>94-96</sup>

Моніторинг вірусного навантаження може використовуватися для спостереження за пацієнтами з ПТЛР і, у поєднанні з іншими параметрами, давати оцінку ефективності терапевтичних протоколів.

#### **Моніторинг ЦМВ**

Наразі відсутні будь-які докази стосовно користі моніторингу ЦМВ (наприклад РР65 антигенемія, серологія, полімеразна ланцюгова реакція) в програмі спостереження за ПТЛР.

#### **Моноклональні гаммапатії**

Найкращим свідченням значення моніторингу гаммапатії шляхом електрофорезу сироваткових білків для спостереження ПТЛР є проспективне групове дослідження Lemione із співавторами.<sup>97</sup> Електрофорез сироваткових білків виконувався дев'яносто одиннадцяти (911) послідовних реципієнтів печінки до трансплантації, двічі протягом першого року після трансплантації і потім щорічно. Гаммапатія спостерігалася у 114 хворих загалом, та у 18 з 21 ПТЛР пацієнтів до розвитку ПТЛР (що відповідає позитивній прогностичній цінності 16%). Скоригований відносний ризик гаммапатії для ПТЛР був 65,3. Для діагностики ремісії ПТЛР, позитивна і негативна прогностична цінність зникнення гаммапатії (при щомісячному моніторингу шляхом електрофорезу сироватки) становила 91% і 100% відповідно. Зникнення гаммапатії передувало радіологічному діагнозу повної ремісії у середньому на чотири місяці.

Badley та ін<sup>98</sup> спостерігали наявність моноклональних гаммапатій в 5 з 7 (71%) пацієнтів з ПТЛР і у 52 зі 194 (27%) пацієнтів без ПТЛР (позитивна прогностична цінність 9%, негативна прогностична цінність 99%) у невеликому (n=201), одноцентровому, ретроспективному груповому аналізі. В цій роботі кількість спостережень була занадто малою, щоб провести багатофакторний аналіз.

#### **Вказівки інших настанов**

*ASTS/ASTP ВЕБ-ПТЛР Цільової групи та міжнародного погоджувального симпозиуму, організованого клінікою Мейо.*

Технологія кількісної ВЕБ-полімеразної ланцюгової реакції є перспективною інновацією, яка забезпечує більш ранню діагностику ПТЛР та дає змогу виявляти пацієнтів, схильних до розвитку ПТЛР. Однак потрібні додаткові дослідження, перш ніж рекомендувати її для рутинної клінічної практики.

<b>Настанова – спостереження за пацієнтами з післятрансплантаційними лімфопроліферативними розладами (ПТЛР)</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Серійний моніторинг вірусного навантаження ВЕБ в плазмі за допомогою кількісної ПЛР в реальному масштабі часу (бажано в контексті досліджень, що проводяться).	IV	94–96
Моніторинг розвитку моноклональних гаммапатій.	IV	98

#### **Рекомендації для майбутніх досліджень**

- В майбутньому основним завданням стане стандартизація кількісного визначення ВЕБ-ДНК з використанням ПЛР у реальному часі, щоб отримувати порівнювані дані і встановити граничні значення для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку ПТЛР.
- В перспективних дослідженнях необхідно одночасно проводити оцінку ВЕБ-ДНК навантаження та моніторинг гаммапатії, особливо в групах високого ризику (наприклад, ВЕБ і ЦМВ-сероневідповідність, терапія ОКТ3).

#### 16.4.6 Лікування ПТЛР

Не існує стандартного підходу у лікування ПТЛР. Успіх визначає рання діагностика та застосування відповідної терапії. Лікування має відповідати специфічній формі захворювання конкретного пацієнта. Більшість центрів дотримуються поетапного підходу, коли початкове втручання залежить від ступеня розвитку захворювання і ступеня загострення хвороби пацієнта. Наслідком такого підходу є різноманітні модифікації, що ускладнює порівняння методів лікування.

Терапія ПТЛР включає в себе:

- послаблення імуносупресії
- противірусну терапію
- терапію цитокінами, наприклад, інтерфероном
- традиційну хіміотерапію
- моноклональні антитіла
- хірургічне видалення
- променеви терапію
- клітинну імунотерапію

#### *Послаблення імуносупресії*

Наразі не проводилися рандомізовані контрольовані дослідження, які б оцінювали цей відомий підхід. Всі виконані дослідження є ретроспективними і вони часто мають обмеження внаслідок системних похибок відбору, сумісних втручань та повторювання. Нечасті повідомлення на основі стандартизованих прогностичних маркерів, на зразок Міжнародного Прогностичного Індексу, ускладнюють узагальнення результатів для клінічної практики.

В терапії ПТЛР досить широко повідомляється застосування послаблення або відміни імуносупресії. Разом з тим відсутня стандартизована методика проведення імуносупресії, до того ж лікування часто поєднується з іншими методами у специфічній для кожного випадку формі. Таким чином, немає можливості представити доказово обґрунтовані рекомендації щодо ступеня і тривалості послаблення імуносупресії. Більшість досліджень пропонують значне послаблення імуносупресії з припиненням прийому азатіоприну або мікофенолят мофетилу і зменшенням дози інгібіторів кальциневрину як мінімум на 50%.<sup>67-89</sup> Дозування преднізолону зазвичай знижують до 10 мг та нижче. Пацієнтам з трансплантацією нирок або підшлункової залози (де втрата органу не становить негайної смертельної небезпеки), можуть відмінити всі імуносупресивні препарати, крім підтримуючої дози стероїдів для попередження адисонічного кризу.<sup>46, 99</sup>

Регрес ПТЛР після зниження дози імуносупресантів коливається від 23% до 63%.<sup>68,99</sup> Повідомлено дані про частоту подальшого відторгнення алотрансплантату в діапазоні від 0% до 74%.<sup>46,68,99,100</sup>

Фактори ризику при відсутності очікуваної реакції на послаблення імуносупресії були проаналізовані в ретроспективному дослідженні 42 пацієнтів з ПТЛР. Серед цих факторів ризику були: підвищений рівень лактатдегідрогенази, дисфункція органу і участь не менше двох органів.<sup>99</sup> Частота повної або часткової реакції відносно 0, 1 або >1 фактору ризику становила відповідно 89%, 60% і 0%. Середній час до документально рентгенологічно-підтвердженої повної або часткової ремісії становив 3,6 тижні (діапазон 1.7-14.6 тижні). Інші ретроспективні дослідження показали, що пацієнти з затриманим початком ПТЛР (>1 року після трансплантації) навряд чи будуть демонструвати очікувану реакцію лише при послабленні імуносупресії.<sup>46, 78</sup>

#### *Системна антивірусна терапія*

Ефективність противірусної терапії для лікування ПТЛР остаточно не встановлена. В трансформованих В-клітинах кругова вірусна ДНК не є достатньо сприйнятливою до інгібіторів тимідинкінази, таких як ацикловір і ганцикловір.<sup>101</sup> Однак надходила неперевірена інформація про регресію ПТЛР після лікування як ацикловіром, так і ганцикловіром.<sup>102-108</sup> Інші автори повідомляли незадовільну клінічну результативність ацикловіру.<sup>101, 103,109</sup> Рандомізовані контрольовані випробування не проводилися. Всі доступні дані є обмежені та ретроспективні.

#### *Терапія цитокінами*

Рандомізовані дослідження не проводилися. Всі випробування були ретроспективними і більшість з них з малою кількістю учасників.<sup>110-113</sup> За відсутності реакції на послаблення імуносупресії може виявитися успішним інтерферон-альфа.<sup>112,113</sup> Разом з тим, при застосуванні інтерферону виникає ризик відторгнення. Десять з 34 опублікованих в літературі випадків закінчилися відторгненням трансплантату.<sup>113</sup> Після лікування інтерфероном-альфа було зафіксовано до 40% повних ремісій.<sup>111, 113</sup> Застосування рекомбінантного інтерферону-альфа разом із імуноглобуліном IV викликало ремісію у п'яти пацієнтів, і в трьох випадках мала місце віддалена реакція.<sup>111</sup>

### *Хіміотерапія*

Результати лікування ПТЛР звичайними хіміотерапевтичними засобами, що повідомлялися у пресі, є суперечливими.<sup>102,103</sup> Перші спроби застосування хіміотерапії при лімфомі призвели до високої смертності та характеризувалися великою мінливістю ефектів. Це може бути пов'язано з неоднорідністю ПТЛР, використанням різних режимів хіміотерапії, типу трансплантації органів-трансплантатів, різними ступенями імуносупресії, термінами лікування, а також супутньою терапією. Інфекційні й інші ускладнення хіміотерапії не надто піддавалися лікуванню, що також внесло свій внесок у незадовільний результат. Проте, зафіксовані показники ефективності лікування становили 20%, 11% і 23%.<sup>41,103,114</sup>

Davis і ін.<sup>113</sup> проаналізувавши останні літературні дані (1994-2000 рр.) виявили 67 з 202 пацієнтів, що отримували хіміотерапію. Пацієнти були неоднорідними і лікувалися різними цитотоксичними схемами. У сорока шести пацієнтів (22%) відбулася повна ремісія (ПР), із смертністю на час проведення хіміотерапії 11%.

Більш обнадійливі результати були отримані при лікуванні реципієнтів серцевих трансплантатів ProMACE-CytaBOM. Повна ремісія була досягнута в 75%, при цьому смертність становила 25%. Протягом 64 місяців середнього періоду спостереження віддалених результатів рецидивів не було.<sup>115</sup> У десяти відібраних пацієнтів з відстроченим початком (> 1 року) ПТЛР після ниркової трансплантації, що отримували СНОР хіміотерапію загальна частота реакції становила 80% (30% часткова ремісія [ЧР] і 50% повна).<sup>116</sup> Також повідомлялося про способи модифікації терапевтичних схем, щоб ті забезпечували лікування пухлини та одночасно підтримували на належному рівні імуносупресію, щоб зберегти алотрансплантат.<sup>117-119</sup>

Відмінний результат повідомляв один австралійський центр у серії випадків, в якій імуносупресія спочатку зменшувалася, а потім після початку СНОР хіміотерапії припинялася зовсім. Загальна частота реакції становила 100%, і ПР становила 93%, а ЧР 7%.<sup>120</sup>

Досягнення в області підтримуючої терапії (G-CSF, продукти крові, антимікробні препарати і т.д.) при гематологічних злоякісних новоутвореннях, внесли свій внесок у зниження захворюваності та смертності від хіміотерапії в більш пізніх дослідженнях.

### *Терапія моноклональними антитілами*

Анти-В-клітинні антитіла продемонстрували ефективність у лікуванні ПТЛР. Перший досвід був отриманий при застосуванні мишачих анти-CD21 і анти-CD24. При лікуванні п'ятдесяти восьми пацієнтів повна ремісія була досягнута у 61% і низька частота рецидивів у 8%.<sup>121</sup> Потім почали застосовувати гуманізовані анти-CD20 моноклональні антитіла ритуксимаб. Ефективність відмічалася в ряді історій хвороб і невеликій серії випадків.<sup>122-125</sup> В найбільшій на сьогоднішній день когорті, Milried повідомив частоту реакції 69% і очікуване виживання протягом року 73%.<sup>123</sup> Аналогічні показники реакції (66%) були зареєстровані після трансплантації стовбурових клітин дванадцяти дітям з ПТЛР, що отримували ритуксимаб.<sup>124</sup> Ритуксимаб було включено в Європейську Настанову Належної Практики з лікування ПТЛР на підставі збільшення доказовості ефективності та мінімальної токсичності.<sup>126</sup> Все більше даних на користь використання ритуксимабу в комбінації з хіміотерапією при de novo агресивних лімфомах, що безумовно вплине на методики лікування пацієнтів з ПТЛР, хоча специфічних даних для цієї популяції ще не отримано.

### *Хірургія*

Стосовно хірургії дані несистематизовані або ретроспективні. Хірургічна резекція має право на застосування і в обмежених випадках ранніх стадій, особливо ПТЛР з повільним ростом, забезпечує виживання. В одній серії вижило 74% пацієнтів.<sup>115</sup> Проте, інше

дослідження повідомляло повну ремісію лише у 31% ПТЛР, що лікувалися хірургічним шляхом або променевою терапією.<sup>103</sup> Хірургія використовувалася для резакції залишкових вогнищ, що зберігаються після послаблення імуносупресії або при терапії інтерфероном.<sup>78,110</sup>

### *Променева терапія*

Рандомізовані дослідження не проводилися. Більшість результатів є ретроспективними з малою кількістю пацієнтів, часто з комбінацією з хірургією або хіміотерапією. Рівень виживання складав близько 20% випадків застосування променевої терапії для ПТЛР.<sup>115</sup> Променева терапія також використовується в лікуванні пухлин ЦНС і для контролю над хворобою іншої локалізації.<sup>109</sup>

### *Клітинна терапія*

Експресія повного комплексу латентних антигенів ВЕБ при ПТЛР є ідеальною мішенню для імунотерапії Т-клітинами. Існують дві різні категорії ПТЛР - ті, які виникають у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку, коли проліферуючі В-клітини мають виключно донорське походження, та ті, які виникають при пересадці солідних органів, коли проліферуючі В-клітини походять від реципієнта. Важливість цитотоксичних Т-клітин (ЦТЛ) у боротьбі з цим В-клітинним ростом була вперше продемонстрована при ПТЛР у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку, яким виконували переливання ВЕБ-специфічних ЦТЛ.<sup>127</sup> У цьому випадку для усунення ПТЛР у реципієнта була успішно використана адаптивна пересадка ВЕБ-специфічних ЦТЛ від донорів кісткового мозку. На сьогоднішній день більше 60 пацієнтів після трансплантації кісткового мозку отримували ВЕБ-специфічні ЦТЛ в якості профілактичного лікування. У жодного з цих пацієнтів не було будь-яких симптомів ПТЛР. Цікаво, що багато з цих адаптивно пересаджених ВЕБ-специфічних Т-клітин виявляють навіть через 18 місяців після інфузії.

Незважаючи на привабливість ідеї застосування адаптивного перенесення ВЕБ-специфічних ЦТЛ також і для усунення ПТЛР у реципієнтів солідних органів (так добре обґрунтованої для випадку трансплантації кісткового мозку), необхідно навести фундаментальні відмінності між трансплантацією кісткового мозку та солідних органів, які становлять досить серйозну проблему. Це зокрема:

- активація ЦТЛ реакції *in vitro* в клітинах пацієнтів, які отримували високі рівні імунодепресантів
- ризик збільшення кількості специфічних ЦТЛ, які будуть загрожувати цілісності пересадженого органу при адаптивній пересадці; а також питання ефективності адаптивно пересаджених ЦТЛ в умовах високої рівня імуносупресії *in vivo*.

Одним з можливих шляхів подолання цих обмежень є використання аллогенних ліній ЦТЛ, вирощених у здорових носіїв вірусу, що мають спільні з пацієнтів алелі МНС класу I.<sup>128</sup> Адаптація цього підходу до широкого клінічного застосування вимагає певної обережності, оскільки пересадка аллогенних Т-клітин може бути пов'язана з ризиком відторгнення алотрансплантату. В ідеалі, кращою стратегією було б розмноження аутологічних ВЕБ-специфічних Т-клітин самого пацієнта. Така методологія наразі розроблюється. Крім того, недавно було розроблено новий протокол активації аутологічних ВЕБ-специфічних ліній ЦТЛ для пацієнтів з пересадженими органами.<sup>129</sup> Цей протокол активації передбачає сокультивування мононуклеарів периферичної крові з аутологічними ВЕБ-інфікованими В-клітинними лініями в умовах, що сприяють розмноженню вірус-специфічних ЦТЛ і перешкоджають проліферації алоспецифічних Т-клітин.

Такі ЦТЛ продемонстрували наступні сталі властивості:

- сильну ВЕБ-специфічність, в тому числі реактивність через певні антигенні детермінанти, незважаючи на одночасну імуносупресивну терапію;
- відсутність алореактивності до донорських аллоантигенів.

Варто зауважити, що одному пацієнту з активним ПТЛР було випадково виконане адаптивне пересадження таких аутологічних ЦТЛ і це спричинило дуже сильний регрес ПТЛР.



Цей результат показав, що потужний ВЕБ-специфічний бустер-ефект може бути викликаний і у реципієнтів солідних органів, первинне інфікування ВЕБ яких відбулося за високих рівнів імуносупресивної терапії, і що такі Т-клітини можуть мати терапевтичну дію проти ПТЛР.

***Вказівки інших настанов***

*ASTS/ASTP ВЕБ-ПТЛР Цільової групи та міжнародного погоджувального симпозиуму, організованого клінікою Мейо.*

Перед початком втручання у всіх пацієнтів необхідно знизити рівень імуносупресії. Однак, лишаються невідомими величина і тривалість зниження, та як передбачити реакцію.

Рекомендується наступний поетапний підхід:

1. послаблення імуносупресії
2. інтерферон-альфа
3. за відсутності реакції після 1 та 2 етапу, хіміотерапія

*Європейська Настанова З Належної Практики Трансплантації Нирки (Частина 2)*

Послаблення базової імуносупресії у всіх випадках.<sup>126</sup>

У випадку ВЕБ-позитивної В-клітинної лімфоми, протівірусне лікування ацикловіром, валацикловіром або ганцикловіром щонайменш 1 місяць або відповідно до рівня реплікації ВЕБ.

У випадку CD20-позитивної лімфоми лікування ритуксимабом, гібридними моноклональними антитілами проти CD20.

***Рекомендації для майбутніх досліджень***

- До національних реєстрів (наприклад, онкологічні реєстри і/або ANZDATA) необхідний проспективний збір детальних клінічних даних про виявлені випадки ПТЛР, за Міжнародним Прогностичним Індексом ІРІ, а також відомості про лікування та результат.
- Необхідно проаналізувати об'єднані дані реєстрів (наприклад, об'єднана Спільна База Даних Досліджень Трансплантації), щоб визначити ступінь та тривалість послаблення імуносупресії, що забезпечують найбільш сприятливе співвідношенням ризику/користі в терапії ПТЛР.
- Необхідне рандомізоване контрольоване дослідження послаблення імуносупресії у пацієнтів груп високого ризику для підтвердження ефективності такої попереджувальної стратегії з чітко визначеними критеріями попереджувального лікування (наприклад, заданий рівень ВЕБ навантаження).
- Необхідне велике, багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження протівірусної терапії у пацієнтів з високим ризиком.
- Вимагається систематизована оцінка ролі ритуксимабу, як монотерапією, так і в комбінації з хіміотерапією, в рандомізованих міжнародних дослідженнях.
- Необхідна перспективна оцінка ролі хірургічного втручання і променевої терапії в міжнародних випробуваннях серед пацієнтів з локалізованими ПТЛР.
- Заснування цільової групи по асоційованій з трансплантацією лімфомі, за сприяння ALLG (Австралійської Групи з Лімфоми та Лейкемії) може виявитися корисною відправною точкою для проведення певних деяких необхідних клінічних випробувань.

Настанова - лікування пацієнтів із після трансплантаційними лімфопрولیферативними розладами (ПТЛР)	Рівень доведеності	Посилання
Лікування пацієнтів із ПТЛР В якості початкової терапевтичної стратегії для всіх пацієнтів з ПТЛР пропонується істотне послаблення або повне припинення базової імуносупресії.	IV	67, 68, 99
Зважати на ранню додаткову терапію у пацієнтів з факторами ризику відсутності терапевтичної реакції на послаблення імуносупресії (підвищення ЛДГ, дисфункція кінцевих органів, поліорганне поширення, пізній початок ПТЛР, швидкий прогрес захворювання).	IV	46, 78, 99
Мають розглядатися додаткові методи лікування, але їх роль ще чітко не визначена, що зокрема стосується системних противірусних препаратів (ганцикловір, ацикловір) <sup>102-105</sup> і альфа- інтерферону. <sup>110-113</sup>	IV	102-105, 110–113
Пацієнтам без терапевтичної реакції на початковій стратегії відразу призначають стандартну комбіновану хіміотерапію для агресивних лімфом (див. розділ 13 «Агресивна лімфома»).	IV	115, 116

#### Ключове положення

Стандартну хіміотерапію слід розглядати в якості початкової терапії для пацієнтів із системним поширенням або швидким прогресом захворювання, зокрема, з Міжнародним Прогностичним Індексом (IPI) > 1.

Настанова - лікування пацієнтів із після трансплантаційними лімфопрولیферативними розладами (ПТЛР)	Рівень доказовості	Посилання
Ритуксимаб є активним препаратом, який повинен розглядатися як засіб додаткового терапевтичного впливу.	IV	122-125
Опромінення може сприяти лікуванню ПТЛР і повинне розглядатися за тими ж параметрами, що й при не-ПТЛР лімфомах.	IV	109,115
Розглядають можливість застосування адаптивної імунотерапії аллогенними ВЕБ-специфічними ЦТЛ в лікуванні ПТЛР після трансплантації кісткового мозку.	IV	127
Розглядають можливість застосування адаптивної імунотерапії аутологічними ВЕБ-специфічними ЦТЛ в лікуванні ПТЛР після трансплантації солідних органів в контексті поточних клінічних досліджень.	IV	128,129

## 16.5 Метотрексат-асоційовані лімфопроліферативні розлади

### 16.5.1 Вихідні дані

Лімфоми і лімфопроліферативні розлади можуть виникати у пацієнтів з імуносупресією метотрексатом, найчастіше при лікуванні ревматоїдного артриту, псоріазу або дерматоміозиту. В літературі було описано понад 100 випадків, з них більше 85% у зв'язку з ревматоїдним артритом, який сам по собі пов'язаний з підвищеним ризиком лімфоми.<sup>130-135</sup> Проте, немає конкретних епідеміологічних даних, в якій мірі метотрексат збільшує ризик розвитку лімфоми за вказаних хвороб та в цілому.<sup>136-139</sup> Важливі клінічні спостереження лімфоми за цих умов обґрунтовують доцільність відокремлення цього питання. Дані гістологічних спостережень є мінливими і стосуються дифузної В–великоклітинної лімфоми, лімфоми Ходжкіна, фолікулярної лімфоми, лімфоплазмочітарної лімфоми та поліморфних ПТЛР. ВЕБ був присутній в патогенезі близько 50% випадків. Поширені екстранодальні презентації. Інших виразних відмінностей від лімфоми у пацієнтів без лікування метотрексатом немає.

### 16.5.2 Терапевтичний розгляд

Найбільш важливим клінічним спостереженням щодо цих лімфом був їх регрес після відміни метотрексату в приблизно 60% випадків.<sup>140-142</sup> Більшість з них були ВЕБ-позитивними. Всі ці докази були отримані з історій хвороб, але спостереження проводилися неодноразово і послідовно. Повідомлювана частота регресу залежала від конкретної гістології, і була меншою у випадках лімфоми Ходжкіна і дифузної В – великоклітинної лімфоми, ніж за лімфоплазмочітарної лімфоми.<sup>142</sup> Хоча більшість з цих повідомлень стосувалися регресу, але відсутність опису випадків без регресу вносить в ці повідомлення систематичну похибку оцінки.

Настанова – Метотрексат і лімфопроліферативні розлади	Рівень доказовості	Посилання
Пацієнти, що отримують лікування метотрексатом, повинні контролюватися щодо розвитку лімфопроліферативних розладів.	IV	130,135
Метотрексат слід вилучити з лікування пацієнтів, у яких розвивається лімфома і до призначення відповідної терапії лімфоми необхідно поспостерігати можливий її регрес (якщо це клінічно доцільно).	IV	140-142
Таким пацієнтам метотрексат більше ніколи не призначають.		

### 16.5.3 Рекомендації для майбутніх досліджень

- В національних реєстрах необхідно вказувати отримання метотрексату пацієнтами з лімфоною.
- Реєстри пацієнтів з ревматоїдним артритом повинні виявляти тих, у кого розвинулася лімфома, і визначати відносний ризик, пов'язаний з терапією метотрексатом.
- У всіх пацієнтів з метотрексат-асоційованими лімфомами необхідно проаналізувати роль ВЕБ для встановлення доцільності терапевтичного втручання з ВЕБ специфічною адаптивною імунотерапією.

## 16.6 Список літератури

1. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
2. Knowles DM. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. Mod Pathol 1999; 12: 200–17.

3. Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 35–47.
4. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997; 109 Suppl 1:1–28.
5. Mueller N. Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 Suppl 1:S5–10.
6. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5465s–7s.
7. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34–48.
8. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98: 194–200.
9. Cotelingam JD, Witebsky FG, Hsu SM, Blaese RM, Jaffe ES. Malignant lymphoma in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Cancer Invest* 1985; 3: 515–22.
10. Duplantier JE, Seyama K, Day NK, et al. Immunologic reconstitution following bone marrow transplantation for X-linked hyper IgM syndrome. *Clin Immunol* 2001; 98: 313–8.
11. Neudorf SML, Filipovich AH, Kersey JH. Successful immunoreconstitution following bone marrow transplantation decreases the risk of developing lymphoreticular tumours in Wiskott-Aldrich syndrome and severe combined immune deficiency: A retrospective analysis. In: Purtilo, D.T. (ed) *Immune Deficiency and Cancer: Epstein Barr Virus and Lymphoproliferative Malignancies*. New York 1984: 471–80.
12. Laszewski MJ, Kemp JD, Goeken JA, Mitros FA, Platz CE, Dick FR. Clonal immunoglobulin gene rearrangement in nodular lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract associated with common variable immunodeficiency. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 338–43.
13. Canioni D, Jabado N, MacIntyre E, Patey N, Emile JF, Brousse N. Lymphoproliferative disorders in children with primary immunodeficiencies: immunological status may be more predictive of the outcome than other criteria. *Histopathology* 2001; 38: 146–59.
14. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Kersey JH, Shapiro RS. Lymphoproliferative disorders and other tumors complicating immunodeficiencies. *Immunodeficiency* 1994; 5: 91–112.
15. Morrell D, Cromartie E, Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxiatelangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 89–92.
16. Seidemann K, Tiemann M, Henze G, Sauerbrey A, Muller S, Reiter A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 536–44.
17. Cohen K, Scadden DT. Non-Hodgkin's lymphoma: pathogenesis, clinical presentation and treatment. In: Sparano JA (ed.) *HIV and HTLV-1 Associated malignancies*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001.
18. Raphael M, Borisch B, Jaffe ES. Lymphomas associated with infection by the human immune deficiency virus (HIV). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.) *WHO Classification of Tumors; Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001: 260–3.
19. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1641–8.
20. Tirelli U, Spina M, Gabarre J, et al. Treatment of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma adapted to prognostic factors. *J AIDS* 1999; 21: A32.

21. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3026–35.
22. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003; 101: 4653–9.
23. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002–6.
24. Tirelli U, Spina M, Jaeger U, et al. Infusional CDE with rituximab for the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. *Recent Results Cancer Res* 2002; 159:149–53.
25. Straus D, Redden D, Hamzeh F, et al. Excessive toxicity is not seen with low-dose chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL) in combination with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Blood* 1998; 92: 624a.
26. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1483–91.
27. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2002; 20;98: 916–22.
28. Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003; 17: 1521–9.
29. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001; 15: 2119–27.
30. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002; 100: 1984–8.
31. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000; 355: 1071–2.
32. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood* 2001; 98: 3857–9.
33. Campbell P, Iland H, Gibson J, Joshua D. Syngeneic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol* 1999; 105: 795–8.
34. Kang EM, de Witte M, Malech H, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 2002; 99: 698–701.
35. Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, Knowles DM. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Varidman JW (eds.) *WHO Classification of Tumours; Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001.
36. Walker RC, Paya CV, Marshall WF, et al. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 214–21.
37. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997; 176: 1462–7.
38. Cohen AH, Sweet SC, Mendeloff E, et al. High incidence of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1252–5.

39. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 20;323: 1723–8.
40. Penn I. Tumors of the immunocompromised patient. *Annu Rev Med* 1988; 39:63–73.
41. Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 1995; 13: 961–8.
42. Smith JL, Wilkinson AH, Hunsicker LG, et al. Increased frequency of posttransplant lymphomas in patients treated with cyclosporin, azathioprine, and prednisone. *Transplant Proc* 1989; 21: 3199–200.
43. Wilkinson AH, Smith JL, Hunsicker LG, et al. Increased frequency of posttransplant lymphomas in patients treated with cyclosporine, azathioprine, and prednisone. *Transplantation* 1989; 47: 293–6.
44. Penn I, Brunson ME. Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1988; 20: 885–92.
45. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514–6.
46. Herzig KA, Juffs HG, Norris D, et al. A single-centre experience of post-renal transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Int* 2003; 16: 529–36.
47. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001; 71: 1065–8.
48. Batiuk TD, Barry JM, Bennett WM, Meyer MM, Tolzman D, Norman DJ. Incidence and type of cancer following the use of OKT3: a single center experience with 557 organ transplants. *Transplant Proc* 1993; 25: 1391.
49. Brumbaugh J, Baldwin JC, Stinson EB, et al. Quantitative analysis of immunosuppression in cyclosporine-treated heart transplant patients with lymphoma. *J Heart Transplant* 1985; 4: 307–11.
50. Nalesnik MA, Rao AS, Furukawa H, et al. Autologous lymphokine-activated killer cell therapy of Epstein-Barr virus-positive and -negative lymphoproliferative disorders arising in organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 1200–5.
51. Sokal EM, Antunes H, Beguin C, et al. Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 1438–42.
52. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 2000; 70: 94–9.
53. Mathew TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. *Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation* 1998; 65: 1450–4.
54. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Am J Kidney Dis* 1999; 34: 296–303.
55. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. *European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Transplantation* 1999; 68: 391–6.
56. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Daclizumab Double Therapy Study Group. Transplantation* 1999; 67: 110–5.
57. Ekberg H, Backman L, Tufveson G, Tyden G, Nashan B, Vincenti F. Daclizumab prevents acute rejection and improves patient survival post transplantation: 1 year pooled analysis. *Transpl Int* 2000; 13: 151–9.

58. Bumgardner GL, Hardie I, Johnson RW, et al. Results of 3-year phase III clinical trials with daclizumab prophylaxis for prevention of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 839–45.
59. Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. *Drugs* 1999; 57: 207–13.
60. Dominguez J, Mahalati K, Kiberd B, McAlister VC, MacDonald AS. Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* 2000; 70: 1244–7.
61. Pappas PA, Wepler D, Pinna AD, et al. Sirolimus in pediatric gastrointestinal transplantation: the use of sirolimus for pediatric transplant patients with tacrolimus-related cardiomyopathy. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 45–9.
62. Majewski M, Korecka M, Kossev P, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4285–90.
63. Ben Ari Z, Amlot P, Lachmanan SR, Tur-Kaspa R, Rolles K, Burroughs AK. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in liver recipients: characteristics, management, and outcome. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 184–91.
64. Keay S, Oldach D, Wiland A, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder associated with OKT3 and decreased antiviral prophylaxis in pancreas transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 596–600.
65. Aris RM, Maia DM, Neuringer IP, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder in the Epstein-Barr virus-naïve lung transplant recipient. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1712–7.
66. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998; 16: 2052–9.
67. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 70–8.
68. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 1999; 68: 1517–25.
69. Hanson MN, Morrison VA, Peterson BA, et al. Posttransplant T-cell lymphoproliferative disorders — an aggressive, late complication of solid-organ transplantation. *Blood* 1996; 88: 3626–33.
70. Zangwill SD, Hsu DT, Kichuk MR, et al. Incidence and outcome of primary Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1161–6.
71. Ho M, Jaffe R, Miller G, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988; 45: 719–27.
72. Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999; 68: 1851–4.
73. Hezode C, Duvoux C, Germanidis G, et al. Role of hepatitis C virus in lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 775–8.
74. McLaughlin K, Wajstaub S, Marotta P, et al. Increased risk for posttransplant lymphoproliferative disease in recipients of liver transplants with hepatitis C. *Liver Transpl* 2000; 6: 570–4.
75. Buda A, Caforio A, Calabrese F, et al. Lymphoproliferative disorders in heart transplant recipients: role of hepatitis C virus (HCV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1:S402–5.

76. Newell KA, Alonso EM, Kelly SM, Rubin CM, Thistlethwaite JR, Jr., Whittington PF. Association between liver transplantation for Langerhans cell histiocytosis, rejection, and development of posttransplant lymphoproliferative disease in children. *J Pediatr* 1997; 131: 98–104.
77. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988; 133: 173–92.
78. Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 877–86.
79. Levine SM, Angel L, Anzueto A, et al. A low incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder in 109 lung transplant recipients. *Chest* 1999; 116: 1273–7.
80. Randhawa PS, Yousem SA, Paradis IL, Dauber JA, Griffith BP, Locker J. The clinical spectrum, pathology, and clonal analysis of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in heart-lung transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 177–85.
81. Abu-Elmagd K, Reyes J, Todo S, et al. Clinical intestinal transplantation: new perspectives and immunologic considerations. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 512–25.
82. Cockfield SM, Preiksaitis JK, Jewell LD, Parfrey NA. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients. Clinical experience and risk factor analysis in a single center. *Transplantation* 1993; 56: 88–96.
83. Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Intestinal Transplant Registry. Transplantation* 1999; 67: 1061–4.
84. Shapiro RS, McClain K, Frizzera G, et al. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 71: 1234–43.
85. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 72: 520–9.
86. Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3633–9.
87. Gerritsen EJ, Stam ED, Hermans J, et al. Risk factors for developing EBV-related B cell lymphoproliferative disorders (BLPD) after non-HLA-identical BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 377–82.
88. Gross TG, Steinbuch M, DeFor T, et al. B cell lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, treatment and outcome. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 251–8.
89. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999; 94: 2208–16.
90. Shpilberg O, Wilson J, Whiteside TL, Herberman RB. Pre-transplant immunological profile and risk factor analysis of post-transplant lymphoproliferative disease development: the results of a nested matched case-control study. The University of Pittsburgh PTLD Study Group. *Leuk Lymphoma* 1999; 36: 109–21.
91. VanBuskirk AM, Malik V, Xia D, Pelletier RP. A gene polymorphism associated with posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplant Proc* 2001; 33: 1834.
92. Babel N, Vergopoulos a, Sabat R. Predictive value of the combination of TNF-alpha low and IL-10 low producer genotypes and high EBV virus load for the development of PTLD in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: S182–S183.
93. Shapiro NL, Strocker AM. Adenotonsillar hypertrophy and Epstein-Barr virus in pediatric organ transplant recipients. *Laryngoscope* 2001; 111: 997–1001.
94. Gartner BC, Fischinger J, Schafer H, Einsele H, Roemer K, Muller-Lantzsch N. Epstein-Barr viral load as a tool to diagnose and monitor post-transplant lymphoproliferative disease. *Recent Results Cancer Res* 2002; 159:49–54.



95. Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, et al. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2001; 72: 1012–9.
96. Orii T, Ohkohchi N, Kikuchi H, et al. Usefulness of quantitative real-time polymerase chain reaction in following up patients with Epstein-Barr virus infection after liver transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14: 308–17.
97. Lemoine A, Pham P, Azoulay D, et al. Detection of gammopathy by serum protein electrophoresis for predicting and managing therapy of lymphoproliferative disorder in 911 recipients of liver transplants. *Blood* 2001; 98: 1332–8.
98. Badley AD, Portela DF, Patel R, et al. Development of monoclonal gammopathy precedes the development of Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorder. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 375–82.
99. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001; 71: 1076–88.
100. Mentzer SJ, Perrine SP, Faller DV. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease and virus-specific therapy: pharmacological re-activation of viral target genes with arginine butyrate. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 177–85.
101. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant* 1996; 10: 248–55.
102. Boubenider S, Hiesse C, Goupy C, Kriaa F, Marchand S, Charpentier B. Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Nephrol* 1997; 10: 136–45.
103. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, Gajl-Peczalska KJ, Peterson BA. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994; 97: 14–24.
104. Pedagogos E, Dowling J, Rockman S, Nicholls K, Fraser I, Walker R. Lymphoproliferative disorder post renal transplantation: recent experience at a single centre. *Nephrology* 1996; 2: 133–41.
105. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal Bcell proliferation. *N Engl J Med* 1982; 306: 913–8.
106. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1: 583–7.
107. Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE, Sakamoto K, Shaw JE, Pagano JS. Treatment of lifethreatening Epstein-Barr virus infection with acyclovir. *Am J Med* 1982; 20;73: 262–6.
108. Swinnen LJ. Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1:45–8.
109. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Acyclovir therapy of Epstein-Barr virus induced posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplant Proc* 1985; 17: 89–92.
110. O'Brien S, Bernert RA, Logan JL, Lien YH. Remission of posttransplant lymphoproliferative disorder after interferon alfa therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1483–9.
111. Shapiro RS, Chauvenet A, McGuire W, et al. Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon alfa and intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1988; 19;318: 1334.
112. Faro A. Interferon-alpha and its effects on post-transplant lymphoproliferative disorders. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20: 425–36.
113. Davis CL. Interferon and cytotoxic chemotherapy for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 108–18.

114. Cohen JI. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 137–60.
115. Swinnen LJ, Mullen GM, Carr TJ, Costanzo MR, Fisher RI. Aggressive treatment for postcardiac transplant lymphoproliferation. *Blood* 1995; 86: 3333–40.
116. Mamzer-Bruneel MF, Lome C, Morelon E, et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3622–32.
117. Swinnen LJ. Treatment of organ transplant-related lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 963–73.
118. Gross TG, Hinrichs SH, Winner J, et al. Treatment of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) following solid organ transplantation with low-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 1998; 9: 339–40.
119. Lien YH, Schroter GP, Weil R, III, Robinson WA. Complete remission and possible immune tolerance after multidrug combination chemotherapy for cyclosporine-related lymphoma in a renal transplant recipient with acute pancreatitis. *Transplantation* 1991; 52: 739–42.
120. Gill D, Juffs HG, Herzig KA, et al. Durable and high rates of remission following chemotherapy in posttransplantation lymphoproliferative disorders after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 256–7.
121. Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome. *Blood* 1998; 92: 3137–47.
122. Grillo-Lopez AJ, Lynch J, Coiffier B, et al. Rituximab therapy of lymphoproliferative disorders in immunosuppressed patients. *Ann Oncol* 1999; 10: 179.
123. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1:113–6.
124. Faye A, Quartier P, Reguerre Y, et al. Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115: 112–8.
125. Serinet MO, Jacquemin E, Habes D, Debray D, Fabre M, Bernard O. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 389–93.
126. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2) (Suppl 4). *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2002; 17: 31–5.
127. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 1995; 345: 9–13.
128. Haque T, Amlot PL, Helling N, et al. Reconstitution of EBV-specific T cell immunity in solid organ transplant recipients. *J Immunol* 1998; 160: 6204–9.
129. Khanna R, Bell S, Sherritt M, et al. Activation and adoptive transfer of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells in solid organ transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10391–6.
130. Kamel OW, Holly EA, van de RM, Lele C, Sah A. A population based, case control study of non-Hodgkin's lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1676–80.
131. Baecklund E, Ekbohm A, Sparen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998; 317: 180–1.
132. Thomason RW, Craig FE, Banks PM, Sears DL, Myerson GE, Gulley ML. Epstein-Barr virus and lymphoproliferation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis. *Mod Pathol* 1996; 9: 261–6.

133. Kamel OW, van de RM, LeBrun DP, Weiss LM, Warnke RA, Dorfman RF. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 1994; 25: 638–43.
134. Dawson TM, Starkebaum G, Wood BL, Willkens RF, Gown AM. Epstein-Barr virus, methotrexate, and lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome: case series. *J Rheumatol* 2001; 28: 47–53.
135. Menke DM, Griesser H, Moder KG, et al. Lymphomas in patients with connective tissue disease. Comparison of p53 protein expression and latent EBV infection in patients immunosuppressed and not immunosuppressed with methotrexate. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 212–8.
136. Braun-Moscovici Y, Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir AM. Methotrexate-treated arthritis and lymphoproliferative disease — coincidence only? *Clin Rheumatol* 2001; 20: 80–2.
137. Starkebaum G. Rheumatoid arthritis, methotrexate, and lymphoma: risk substitution, or cat and mouse with Epstein-Barr virus? *J Rheumatol* 2001; 28: 2573–5.
138. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 794–804.
139. Georgescu L, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: what is the evidence of a link with methotrexate? *Drug Saf* 1999; 20: 475–87.
140. Kamel OW, van de RM, Weiss LM, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1317–21.
141. Salloum E, Cooper DL, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1943–9.
142. Kamel OW, Weiss LM, van de RM, Colby TV, Kingma DW, Jaffe ES. Hodgkin's disease and lymphoproliferations resembling Hodgkin's disease in patients receiving long-term lowdose methotrexate therapy. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1279–87.

## РОЗДІЛ 17 ЛІМФОМА ШЛУНКУ

### 17.1 Вступ

Лімфоми шлунку представлені широким спектром захворювань від індолентної лімфоми маргінальної зони до ДВБКЛ.

### 17.2 Підсумок клініко-морфологічних особливостей

Представлений у розділах 12 та 13.

### 17.3 Лімфома асоційована зі слизовими оболонками (MALT)

#### 17.3.1 Етіологія та епідеміологія

Обговорення представлено у Секції 2.3.2.

#### 17.3.2 Цитогенетичні зміни

У 30–40% випадків цитогенетичні зміни представлені транслокаціями t(11;18) (q21;q21). Транслокація t(11;18) є результатом химерної транскрипції між генами AP12 and MLT.<sup>1</sup> Пацієнти з такою мутацією схильні до агресивного перебігу, розповсюдженої стадії захворювання, вимагають більш інтенсивної терапії та більш інтенсивного спостереження. Як правило вважається, що t(11;18) позитивні лімфоми не відповідають на ерадикацію *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*).<sup>1-3</sup> Тому детекція даної мутації має включатися до переліку обстежень пацієнтів. Напротивагу t(11;18) негативні MALT лімфоми демонструють значну нестабільність алелів, частина з яких зустрічається при ДВБКЛ, що може свідчити про схильність даного типу до трансформації у більш агресивний тип.<sup>4</sup>

#### 17.3.3 Клінічний перебіг

Співвідношення хворих чоловіків та жінок однакове, медіана віку хворих – 65 років. Симптоми неспецифічні (диспепсія, дискомфорт в епігастрії). Розповсюджені стадії трапляються у 30% випадків. Імунофенотип та морфологія описані у розділі 5.

#### 17.3.4 Діагностика та стадіювання

В цілому аналогічна іншим типам лімфом (розділ 8, Секція 9.7). Найбільш розповсюджені системи стадіювання представлені у таблиці 17.1.5 Необхідним є виявлення інфікування *H.pylori*.

Таблиця 17.1 Стадіювання MALT лімфоми шлунку: порівняння різних систем стадіювання

Стадія за TNM	Система стадіювання лімфом шлунково-кишкового тракту (ШКТ) Лугано	Стадіювання MALT-лімфоми шлунку TNM	Класифікація Ann Arbor	Глибина розповсюдження пухлини
Ст. I	Межі ШКТ (одиничне або множинне, не сполучене)	T1N0M0 T2N0M0 T3N0M0	Ie Ie Ie	Слизова, підслизова М'язова оболонка Серозна оболонка
Ст. II	Розповсюдження у черевну порожнину II1=ураження регіонарних л/в II2=ураження віддалених л/в	T1-3N1M0 T1-3N2M0	IIe IIe	Перигастральні л/в Більш віддалені л/в
Ст. ІІе	Пенетрація серозної оболонки з ураженням прилягаючих органів або тканин	T2N0M0	Ie	Інвазія у прилягаючі структури

Ст. III-IV	Множинні екстранодальні вогнища або	T1-4N0M0	IIIe	Ураження л/в по обидва боки діафрагми або віддалені метастази (кістковий мозок або інші екстранодальні вогнища)
	ураження наддіафрагмальних л/в	T1-4N0-3M1	IVe	

Джерело: Yalhalom et al.<sup>5</sup>

### 17.3.5 Ендоскопічне УЗ-дослідження (ЕУЗД)

ЕУЗД може стати золотим стандартом для точної візуалізації лімфоми шлунку. ЕУЗД дає можливість безпосередньо візуалізувати пошарово стінку шлунку та перигастральні лімфатичні вузли. Точне стадіювання дозволяє максимально визначити вірну тактику терапії.<sup>6</sup>

Втім деякі центри повідомляють, що дана тактика є субоптимальною. Інші вважають гастроскопію з біопсією є оптимальним для обстеження пацієнтів (в т.ч. в періоді спостереження). Відомо, що точність ЕУЗД має бути доведена перед її впровадженням як рутинної процедури.<sup>7-9</sup>

Настанова – стадіювання MALT лімфоми	Рівень доказовості	Посилання
Стадіювання проводиться як для всіх лімфом	III	5
ЕУЗД має бути включена до процедур стадіювання, якщо наявний досвідчений спеціаліст	III	6-9
t(11;18) (q21; q21) мають бути виявлені в тканині пухлини	III	1, 4

### 17.3.6 Роль антибіотиків у лікуванні *H.pylori*

Концепція використання антибіотиків у ерадикації *H. pylori* базується на припущенні, що наявність *H. pylori* викликає імунологічну відповідь, що полягає в появі антигенних маркерів. Оригінальна публікація включала 6 пацієнтів, у яких гістологічне та молекулярно-генетичне дослідження виявило наявність MALT лімфоми та інфекції *H.pylori*, яким була призначена антибактеріальна терапія. В усіх випадках *H.pylori* була ерадикувана, а у 5 хворих не було виявлено ознак лімфоми.<sup>10</sup>

Підтвердження цього спостереження, було отримано Roggero при дослідженні серії з 26 пацієнтів з локальною первинною індолентною MALT лімфомою шлунку. У 25 з 26 пацієнтів відбулася повна ерадикація *H.pylori*, проте у 4 з них була необхідність у проведенні другої лінії антихелікобактерної терапії. Зменшення або майже повна регресія лімфомної тканини виявлена у 15 з 25 пацієнтів.<sup>11</sup> Деякі інші дослідження підтвердили цей результат. Були рекомендовані стандартні режими антибактеріальної терапії.<sup>12, 13</sup>

Fischbach спостерігав 90 пацієнтів з I стадією захворювання та інфекцією

*H.pylori*. Пацієнти отримували лікування антибіотиками. Ерадикація відбулася у 88 хворих. Відповідь на терапію включала в себе досягнення ПР у 56 пацієнтів, мінімальна резидуальна хвороба у 17 пацієнтів, ЧР – у 11 пацієнтів. Не зафіксовано змін у 4 пацієнтів, а прогресування – у 2. 4 пацієнти, що досягли ПР, мали рецидив через 6-15 місяців, 1 випадок реінфекції *H.pylori*. Автори зробили висновок, більшість хворих з індолентною MALT-лімфомою шлунку лише за допомогою ерадикації *H.pylori* можуть досягти тривалої ремісії.<sup>14</sup>

### 17.3.7 Персистенція захворювання після антибактеріальної терапії

Незважаючи на досягнення ПР після лікування інфекції *H.pylori*, у багатьох пацієнтів визначається моноклональна В-клітинна проліферація протягом періоду спостереження.

Neubauer спостерігав групу 50 пацієнтів, у всіх з яких було завершено лікування інфекції *H.pylori*. 40 пацієнтів досягли ПР, але 5 з них скоро мали рецидив захворювання. Серед 6 пацієнтів, які не відповідали на ерадикацію *H.pylori*, у 4 розвинулася агресивна лімфома. За допомогою методу ПЛР у 22 з 31 оцінених пацієнтів з ПР, була виявлена моноклональна В-клітинна проліферація.<sup>12</sup>

Група Thiede з Германії повідомила про результати спостереження за 97 хворими, серед яких 77 досягли повної ендоскопічної та гістологічної ремісії. 20 з 24 пацієнтів, що мали виявлену за допомогою ПЛР моноклональну проліферацію при постановці діагнозу, протягом періоду спостереження все ще мали ознаки моноклональності з медіаною до 20 місяців після досягнення ПР. Автори припустили, що пацієнти з ознаками моноклональної проліферації, виявленої за допомогою методу ПЛР, мають проходити більш інтенсивне обстеження в періоді спостереження, в той час як відсутність молекулярних ознак хвороби протягом тривалого часу може свідчити провилікування хворого.<sup>15</sup>

Під час проміжного аналізу спостереження за 189 пацієнтами дослідниками з групи Bertoni у 105, що досягли ПР після ерадикації *H.pylori* проведено аналіз матеріалу біопсії за допомогою методу ПЛР. Метою було виявлення гену важких ланцюгів IgG як маркеру мінімальної резидуальної хвороби. У 44 пацієнтів метод дав позитивний результат. Серед цих пацієнтів 42 мали повну гістологічну ремісію. Серед 34 пацієнтів, яким подальше спостереження проводилося за допомогою молекулярного методу, у 15 (44%) зберігалася молекулярна ремісія з медіаною спостереження 2 роки після антибактеріальної терапії. Тобто менше половини пацієнтів з MALT лімфомою можуть досягти тривалої ремісії після антихелікобактерної терапії. Автори підсумували, що наявність молекулярних ознак хвороби при повній гістологічній ремісії не пов'язане з обов'язковим виникненням рецидиву захворювання, проте враховуючи індолентний перебіг даного типу лімфом, необхідний більш тривалий період спостереження.<sup>16</sup>

### 17.3.8 Прогностичні фактори

#### Цитогенетичні маркери

Транслокація t(11;18) асоціюється з резистентністю до антибіотикотерапії. Liu та співавтори вивчали транскрипцію AP12/MLT як маркер даної транслокації у 10 пацієнтів, що відповідали, та у 12, - що не відповідали на антибактеріальну терапію. Транскрипція AP12/MLT була виявлена у 9 з 12 хворих другої групи, та не була виявлена у жодного пацієнта з першої групи. Тому більшість *H.pylori* асоційованих

MALT лімфоми шлунку, що не відповідали на антибактеріальну терапію асоційовані з транслокацією t(11;18).<sup>1</sup>

Starostik виявив, що у пацієнтів з транслокацією t(11;18) не спостерігалася трансформація у ДВВКЛ.<sup>4</sup>

Liu та інші продовжили вивчення t(11;18) як маркеру для всіх стадій MALT лімфоми шлунку, які не відповідають на ерадикацію *H.pylori*. Ця транслокація була виявлена у 2 з 48 випадків повної регресії, в обох випадках за відсутності даних за наявність реінфекції *H.pylori* відбувся рецидив захворювання. В противагу, транслокація виявлена у 42 з 63 пацієнтів, що не відповідали на ерадикацію, в тому числі у 26 з 43 хворих з ІЕ стадією. Автори підсумували, що наявність t(11;18) незалежно від стадії захворювання, прогнозує неефективність антибактеріальної терапії.<sup>2</sup>

Група Inagaki з Японії підтвердила це у дослідженні 115 пацієнтів. У всіх пацієнтів, що відповідали на ерадикацію не було виявлено продукту AP12/MLT. Усі пацієнти, у яких був виявлений цей продукт, а також пацієнти з незафіксованою інфекцією *H.pylori* не відповідали на ерадикаційну терапію. Автори зазначали, що усі пацієнти з MALT лімфомою шлунку можуть бути розподілені на 3 групи:

- Група А — відповідали на ерадикацію та не мали продукту AP12/MLT
- Група В — не відповідали на ерадикацію та не мали продукту AP12/MLT
- Група С — не відповідали на ерадикацію та мали продукт AP12/MLT.

Пухлини групи А мали ранню клінічну стадію, поверхнєве ураження стінки шлунку, а пухлини групи С з низьким рівнем інфікування *H.pylori*, розповсюджену клінічну стадію та

експресію nuclear-10. Усі пухлини з групи С мали виключно низько агресивну будову. Пухлини групи В, які не були добре розпізнані, часто мали нодальне ураження, глибоке проникнення у стінку шлунку, розповсюджену клінічну стадію та, інколи, велиоклітинний компонент. Мультиваріантний дискримінантний аналіз виявив, що відповідь на антихелікобактерну терапію може бути передбачена при негативному результаті виявлення продукту AP12/MLT, позитивних тестах на інфікування *H.pylori*, ранньою клінічною стадією та поверхневим ураженням стінки шлунку.<sup>17</sup>

### **ЕУЗД**

ЕУЗД може прогнозувати відповідь на просту ерадикаційну терапію MALT лімфоми. Так пацієнти з обмеженим ураженням слизового і/або підслизового шару матимуть майже 100% відповідь, в той час як невелика частина хворих, що мають більш глибоке розповсюдження досягнуть ПР. Класифікація TNM є більш правильною при стадіюванні за допомогою ЕУЗД.<sup>6</sup>

Група Caletti з Італії обстежувала 51 пацієнта зі стадією T= –T<sub>2</sub>, N<sub>0</sub> –N<sub>1</sub>. 66% пацієнтів зі стадією T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> досягли ПР, порівняно з 8% з групи T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, та 1 з 4 зі стадією T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>. Ніхто з пацієнтів зі стадією T<sub>2</sub>N<sub>1</sub> не досяг ПР.<sup>6</sup>

Ця група оцінила ЕУЗД як найбільш якісний візуалізаційний метод стадіювання інфільтрації стінки шлунку лімфою, що дозволяє вибрати найбільш раціональний підхід до терапії. Ураження на ранніх стадіях, як-то: T<sub>1</sub> добре регресують після антихелікобактерної терапії, в той час як більш розповсюджені стадії (T<sub>2</sub>–T<sub>4</sub>) можуть вимагати більш агресивного лікування. Також авторами було зазначено, що пацієнти з потовщенням стінки шлунку на ЕУЗД після антибактеріальної терапії, можуть потребувати іншої терапії, навіть якщо результат біопсії негативний. Багато з цих пацієнтів мають персистуючу лімфому.

### **17.3.9 Лікування MALT лімфоми шлунку**

Антибактеріальна терапія інфекції *H.pylori* стала стандартним підходом первинного лікування. Є велика кількість гістологічно підтверджених регресій після антихелікобактерної терапії. Має бути застосований стандартний курс потрійної терапії.<sup>1-5, 18</sup>

Враховуючи, що понад 90% випадків даного виду лімфом, асоційовані з інфекцією *H.pylori*, варто застосовувати ерадикаційну терапію при виявленні захворювання. Пацієнти, що дійсно не інфіковані *H.pylori*, виходячи з вище вказаного не матимуть відповіді на терапію, окрім того у частина пацієнтів може мати хибно негативний результат тестування. Пацієнти з більш розповсюдженими стадіями захворювання та транслокацією t(11;18) також не схильні до регресії захворювання на фоні антихелікобактерної терапії. Для даної когорти пацієнтів участь у дослідженнях з ерадикаційної терапії непогана опція, адже частина з них, все ж матиме відповідь на даний вид лікування.<sup>18</sup>

Вважається, що ендоскопічне обстеження має бути проведене через 2 місяці після завершення антихелікобактерної терапії, а у пацієнтів, що досягли ПР – раніше, з ендоскопією та біопсією. Пацієнтам, що не мали відповіді на терапію, має бути проведене альтернативне лікування, а пацієнти, що мали часткову регресію, мають знаходитися під спостереженням, поки не буде досягнуто повну регресію або не стане ясно, що це не відбудеться.<sup>18</sup>

### **17.3.10 Тактика ведення пацієнтів, що не відповіли на антихелікобактерну терапію**

#### **Променева терапія**

Schechter опублікував дані 17 пацієнтів без доведеної інфекції *H.pylori* або з персистуючою лімфою після антибактеріальної терапії, які досягли підтвердженої біопсією ПР після променевої терапії СВД 30 Гр, проведеної фракціями по 1.5 Гр. При медіані спостереження 27 місяців безпідійна виживаність склала 100%.<sup>19</sup>

Аналогічно Princess Margaret Group з Торонто провела лікування 70 пацієнтів з 1989 по 1998 роки, включаючи групу 15 хворих з ураженням шлунку. ПР досягли 66 з 69 пацієнтів. Не виявлено жодного рецидиву у групі пацієнтів з лімфою шлунку. Автори підсумували, що локалізована MALT лімфома має сприятливий прогноз після проведення середньодобової променевої терапії. Медіана СВД склала 30 Гр. Пізніше вони опублікували дані спостереження

за групою з 17 пацієнтів з MALT-лімфою шлунку, що були проліковані з 1989 по 2000. Ці пацієнти також не мали рецидивів захворювання.<sup>20, 21</sup>

Настанова – лікування MALT лімфоми	Рівень доказовості	Посилання
Стандартна потрійна терапія має бути проведена для всіх пацієнтів ( <i>H. pylori</i> позитивних та негативних)	III	1-5, 18
Пацієнти мають бути обстеженні з біопсією ініціально та через 2 місяці після ерадикації, або ж раніше.	III	18
Пацієнтам, що не відповіли на антихелікобактерну терапію, може бути проведена променева терапія	III	19-21

#### **Коментар робочої групи**

За даними, опублікованими Steinbach G. (1999), Bertoni F, Zucca E (2005) та Cohen S (2006), проведення ерадикації *H. Pylori* ефективно саме у пацієнтів, інфікованих *H. Pylorii*, і тому є доцільним [18-20].

#### **Зменшення ролі хірургічного лікування при лімфомі шлунку**

Враховуючи чудові результати лікування за допомогою променевої терапії, в останні роки знову постало питання необхідності хірургічного лікування. German Multicentre Study Group порівняло результати терапії пацієнтів з лімфою шлунку хірургічним та консервативним методами та тільки консервативною терапією. Автори зазначили, що справжнє рандомізоване дослідження не буде прийнятне для лікарів, а рішення який саме метод буде застосований, приймається індивідуально в кожному центрі.<sup>22</sup>

Пацієнти з індолентними лімфомами, що мали резекцію шлунку, пацієнти з ІЕ або ІІЕ стадіями, були ліковані за допомогою широкопольної променевої терапії СВД 30 Гр. Пацієнти без резекції шлунку, з ІЕ або ІІЕ стадіями, отримували широкопольну променеву терапію СВД 30 Гр. І, нарешті, хворі з ІІЕ стадією отримували 6 циклів хіміотерапії за схемою COP. Пацієнти з високоагресивною лімфою додатково отримували курси хіміотерапії за схемою СНОР незалежно від наявності резекції в анамнезі. У період 1992 та 1996, 106 пацієнтів отримали лише консервативне лікування. 5-річна виживаність склала 84.4% , і не залежала ні від особливостей стану пацієнта, ні від гістологічних характеристик лімфоми. 79 пацієнтів мали комбіноване хірургічне та консервативне лікування. Через 5 років рівень виживаності склав 82%. Враховуючи це перевага має надаватися консервативному методу терапії.<sup>22</sup>

Уооп та колеги вивчали зміни у хірургічному лікуванні. При пошуку у системі Medline за 1984-2003 роки, вони виявили, що 40% лімфом шлунку індолентні і класифіковані як MALT тип. Решта належать до агресивних типів з або без індолентного MALT компоненту. Авторами відмічено, що при індолентній MALT лімфомі стінки шлунку без певних несприятливих прогностичних факторів ерадикація *H.pylori* являється високоефективним лікувальним підходом і дозволяє досягти регресії захворювання. Більш розповсюджені індолентні лімфоми, які не відповідають на антибактеріальну терапію, можуть бути ліковані комбінацією антихелікобактерної та хіміопрменевої терапії. В протигагу агресивні лімфоми можуть бути проліковані за допомогою хіміопрменевої терапії. Також автори зазначили, що хірургічне лікування лімфоми шлунку – стратегія для пацієнтів з локальною резидуальною хворобою після не хірургічного лікування та для незначної когорти хворих з ускладненнями.<sup>23</sup>

Настанова – незначна роль хірургічного лікування	Рівень доказовості	Посилання
В цілому пацієнтам з MALT лімфою шлунку не	III	22, 23



має бути проведене хірургічне лікування, оскільки результати хіміопроменевого лікування кращі		
---	--	--

## 17.4 ДВВКЛ шлунку

### 17.4.1 Етіологія

Молекулярна медицина виявила, що ДВВКЛ може виникати або шляхом трансформації MALT лімфоми шлунку без транслокації t(11,18) або de novo шляхом генетичних аберацій.<sup>4</sup>

### 17.4.2 Стадіювання

В даний час здається добре відомим, що тактика ведення ДВВКЛ шлунку має проводитися за протоколом ДВВКЛ.<sup>23</sup> Обстеження має поводитися за допомогою гастроскопії та ЕУЗД, де це можливо.

### 17.4.3 Зменшення ролі хірургічного лікування

Лікування було змінене протягом останніх десятиріч шляхом уникнення необхідності проведення гастректомії. Ці зміни засновані не стільки на результатах рандомізованих досліджень, скільки на аналізі когортних досліджень.<sup>23</sup>

У Princess Margaret Hospital (Toronto) проведено спостереження за 122 пацієнтами з ДВВКЛ у періоді між 1967 та 1996 роками. Попереднє лікування у вигляді часткової гастректомії з наступною променевою терапією призвело до досягнення 10-річної загальної виживаності 66% та причинно-специфічної виживаності 88%. В останнє десятиріччя комбінація хіміотерапії (СНОР) з наступною променевою терапією дозволило досягти 10-річної загальної виживаності 87% та причинно-специфічної виживаності 88%.<sup>24</sup>

У Тайвані проведено спостереження за пацієнтами з ДВВКЛ, що отримували лікування за допомогою антрацикліновмісних режимів хіміотерапії або лікувальної операції з наступною хіміотерапією. До першої групи включено 38 пацієнтів, до другої – 21 пацієнта. 5-річна загальна виживаність та виживаність без прогресії склали 86% та 73% серед хворих, що отримували лише хіміотерапію. У другій групі ці показники склали 78% та 78%, відповідно, що не є достовірним результатом.<sup>25</sup>

Рандомізоване дослідження з вивчення ролі хірургічного лікування первинної лімфоми шлунку у Мексиці (Avials та ін.). У дослідженні були рандомізовані 589 пацієнтів з первинною ДВВЛ шлунку зі стадіями ІЕ та ІІ. 148 пацієнтів отримували хірургічне лікування, 138 – хірургічне та променеве, 153 – хірургічне та хіміотерапевтичне, 150 – тільки хіміотерапію. Променева терапія призначалася у дозі 40 Гр, курс хіміотерапії за схемою СНОР у стандартних дозах. Загальна 10-річна виживаність у групі хірургічного лікування складала 54%, хірургічного та променевого – 53%, хірургічного та хіміотерапевтичного – 91%, тільки хіміотерапії – 96%. Таким чином автори підсумували, що хіміотерапія має бути обов'язковим методом вибору лікування для цих пацієнтів. Цікаво, що у дослідженні не була включена група пацієнтів з хіміопроменевим лікуванням.<sup>26</sup> Аналогічно, дослідження проведене японськими вченими продемонструвало, що пацієнти, яким проведено не хірургічне лікування, мають кращу виживаність.<sup>27</sup>

### 17.4.4 Системна хіміотерапія

Дані свідчать, що проведення лише системної хіміотерапії являється обґрунтованою альтернативою у лікуванні пацієнтів з І-ІІ стадіями ДВВКЛ (див. Розділ 13). Резекція первинної пухлини до проведення системної хіміотерапії не впливає на результати лікування в цій групі хворих.

Настанова – лікування ДВВКЛ шлунку	Рівень доказовості	Посилання
Лікування пацієнтам з ДВВКЛ шлунку має бути проведене як при ДВВКЛ за протоколом хіміотерапії СНОР	I-III	23-27

**Коментар робочої групи:**

Робочою групою на підставі даних досліджень [20, 21] розроблені таблиці, наведені в додатку 4, а саме: «Узагальнюючий алгоритм терапії першої лінії пацієнтів з MALT-лімфомою шлунку», «Узагальнюючий алгоритм подальшої терапії пацієнтів з MALT-лімфомою шлунку після періоду спостереження».

Робоча група вважає що при лікуванні пацієнтів з MALT-лімфомою шлунку, при необхідності, доцільно призначати ПХТ за схемами, аналогічними до фолікулярної лімфоми (див розділ 12). Крім того, при лікуванні пацієнтів з ДВБКЛ шлунку, при необхідності, доцільно призначати ПХТ за схемами, аналогічними до тих, що включені до розділу 13 даної адаптованої клінічної настанови.

**17.5 Список літератури**

1. Liu H, Ruskon-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. Lancet 2001; 357: 39–40.
2. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology 2002; 122: 1286–94.
3. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylorinegative gastric MALT lymphoma. Blood 2003; 101: 2547–50.
4. Starostik P, Patzner J, Greiner A, et al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. Blood 2002; 99: 3–9.
5. Yahalom J, Isaacson PG, Zucca E. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosaassociated lymphoid tissue. In: Mauch PM, Armitage J (eds.): Lippincott, 2004.
6. Caletti G, Fusaroli P, Togliani T. EUS in MALT lymphoma. Gastrointest Endosc 2002; 56: S21–S26.
7. Fusaroli P, Buscarini E, Peyre S, et al. Interobserver agreement in staging gastric malt lymphoma by EUS. Gastrointest Endosc 2002; 55: 662–8
8. Puspok A, Raderer M, Chott A, Dragosics B, Gangl A, Schofl R. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. Gut 2002; 51: 691–4.
9. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. Gastrointest Endosc 2002; 56: 696–700.
10. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993; 342: 575–7.
11. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Ann Intern Med 1995; 122: 767–9.
12. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1350–5.
13. Steinbach G, Ford R, Gliber G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosaassociated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. Ann Intern Med 1999; %20;131: 88–95.
14. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. Gut 2004; 53: 34–7.
15. Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of Helicobacter pylori infection and complete histologic remission in gastric mucosaassociated lymphoid tissue B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001; 19: 1600–9.

16. Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 2002; 99: 2541–4.
17. Inagaki H, Nakamura T, Li C, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter Pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1560–7.
18. Kahl BS. Update: gastric MALT lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 347–52.
19. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1916–21.
20. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1258–64.
21. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4157–64.
22. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3861–73.
23. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240: 28–37.
24. Gospodarowicz MK, Pintilie M, Tsang R, Patterson B, Bezjak A, Wells W. Primary gastric lymphoma: brief overview of the recent Princess Margaret Hospital experience. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156:108–15.
25. Liu HT, Hsu C, Chen CL, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol* 2000; 64: 175–9
26. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240: 44–50.
27. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003; 97: 2462–73.

## РОЗДІЛ 18 ПЕРВИННА ЛІМФОМА ШКІРИ.

### 18.1. Епідеміологія.

Первинні лімфоми шкіри можуть бути Т-клітинні (75%+) і В-клітинні. Ці рідкісні захворювання представляють 2% всіх лімфом, з кількістю випадків щорічно 0.3 - 1 на 100 000.<sup>1,2</sup> Найбільш часто зустрічається Т-клітинна лімфома шкіри (ТКЛШ) - грибовидний мікоз (ГМ), який зазвичай виявляють у дорослих 40-60 років, усіх рас. Чоловіки хворіють в два рази частіше, ніж жінки. Первинна В-клітинна лімфома шкіри (ПВКЛК) є другою найбільшою групою екстранодальних В-клітинних лімфом, після гастроінтестинальних.

### 18.2. Класифікація.

Етіологія та клінічні прояви лімфом шкіри були нещодавно докладно освячені.<sup>1,3-5</sup>

#### 1. Первинні Т-клітинні лімфоми шкіри

- Грибовидний мікоз
- Синдром Сезарі
- CD30+ Т-клітинні лімфопроліферативні захворювання
- Підшкірна паннікулітоподібна Т-клітинна лімфома
- Екстранодальна НК/Т-клітинна лімфома назального типу
- Неспецифічна

#### 2. Первинні В-клітинні лімфоми шкіри

- Лімфома фолікулярних центрів шкіри
- Дифузна В-великоклітинна лімфома
- Лімфома маргінальної зони

У більшості випадків діагноз може бути встановлений при фарбуванні препаратів гематоксилін-еозином (ГЕ) з проведенням імунофенотипування; більш часто - шляхом проведення імуногістохімічного дослідження; і, в окремих випадках, проведенням проточної цитометрії.<sup>6</sup> Крім того, суворо рекомендований перегляд препаратів патологами, що мають досвід роботи з даною патологією. Необхідність клініко-патологічної кореляції не може бути переоцінена. Проведення молекулярного дослідження для визначення наявності клональної реаранжировки гена Т-клітинного рецептора (ТКР) шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на нативних і фіксованих формаліном тканинах застосовують, особливо у важких випадках<sup>7,8</sup> (див. розділ 7.2).

Класифікації даної патології суперечливі.<sup>9</sup> Найбільш часто використовують дві класифікації: Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO)<sup>10</sup> та Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC)<sup>11</sup> (див. таблицю 18.1). Рекомендуємо патологам класифікувати ці стани відповідно WHO класифікації, яка співвідносить лімфоми шкіри з системними лімфомами.<sup>9</sup> (див. розділ 18.11).

### 18.3. Система стадіювання.

Т-клітинні лімфоми шкіри можуть бути розподілені на чотири стадії (див. таблицю 18.1).

**Таблиця 18.1 Класифікація Т-клітинних лімфом шкіри**

Стадія I	Захворювання в межах шкіри з обмеженими папулами/бляшками (стадія Ia), дисемінацією папул/бляшок (стадія Ib), або пухлинами шкіри (стадія Ic).
Стадія II	Лімфатичні вузли збільшені, але при гістологічному дослідженні не мають ознак патології
Стадія III	Залучення лімфатичних вузлів підтверджено гістологічно

Стадія IV	Вісцеральна дисемінація
-----------	-------------------------

Джерело: Van Doorn et al.<sup>12</sup>

Цей зразок клінічної системи стадіювання може бути приведений у відповідність з TNM-класифікацією<sup>13</sup> (таблиця 18.2), яка може бути застосована до усіх лімфом шкіри. Найбільша кількість даних по кореляції стадії захворювання з прогнозом стосується найбільш часті форми, ГМ, який, як правило, є хронічним, повільно прогресуючим захворюванням, що розвивається протягом 10-20 років (див. розділ 18.4.1).

**Таблиця 18.2 TNM класифікація грибоподібного мікозу/синдрому Сезарі**

T1	Обмежені папули/бляшки (<10% поверхні шкіри)
T2	Генералізовані папули/бляшки (> 10% поверхні шкіри)
T3	Пухлинні утворення шкіри
T4	Генералізована еритродермія
M0	Відсутність вісцеральних метастазів
M1	Вісцеральні метастази
B0	Циркулюючі атипіві клітини відсутні (<5%)
B1	Циркулюючі атипіві клітини присутні (> 5%)
N0	При клінічному огляді не виявлені атипіві периферичні лімфатичні вузли
N1	При клінічному огляді виявлені атипіві периферичні лімфатичні вузли
NP0	Біопсія виконана, немає ТКЛШ
NP1	Біопсія виконана, виявлена ТКЛШ
LN0	Не залучені лімфатичні вузли
LN1	Реактивні вузли
LN2	Дерматопатичні вузли, дрібні кластери конволютних клітин (<6 клітин в кластери)
LN3*	Дерматопатичні вузли, великі кластери конволютних клітин (> 6 клітин в кластери)
LN4*	Структура лімфатичного вузла стерта

Таблиця заснована на Bunn and Lamberg<sup>13</sup>. T=tumor; N=node; B=blood; L=lymph; M=metastasis

\* Залучені лімфатичні вузли що патологічно змінені.

Ця система стадіювання не може бути застосована для первинної В-великоклітинної лімфоми шкіри (ПВВКЛШ). Якщо хвороба носить системний характер (залучення вузлів, кісткового мозку або внутрішніх органів), то такі стани розцінюють як системну лімфому з вторинним ураженням шкіри.<sup>13</sup> Тим не менш, якщо захворювання перебігає з первинним ураженням шкіри, то стадіювання може бути проведено як і при інших лімфомах, згідно зі стандартними критеріями Ann Arbor: при ізольованому ураженні - стадія I, при мультифокальному ураженні - стадія IV.

Таблиця 18.3. Класифікація стадій грибовидного мікозу/ синдрому Сезарі

	Класифікація
IA	T1, N0NP0, M0
IB	T2, N0NP0, M0
IIa	T1,2, N1NP0, M0
IIb	T3, N0NP0, M0
III	T4, N0NP0, M0
IVA	T1-4, N0,1NP1, M0
IVB	T1-4, N0,1NP0, M1

#### 18.4.Первинні Т-клітинні лімфоми шкіри.

##### 18.4.1. Грибовидний мікоз

##### Узагальнена клініко-патологічна характеристика грибовидного мікозу і синдрому Сезарі

Клініка	Дорослі, Ч> Ж. Тривалий анамнез наявності папул, бляшок і, у підсумку, вузлів, здебільшого на тулубі, але можуть бути і повсюдно, з пізнім приєднанням позашкірних вузлів +/- гепатоспленомегалією, залученням інших органів і крові. Шкірні варіанти включають pagetoid ретикульоз, фолікулярний муциноз і гранульоматоз в'ялої шкіри. Маніфестація захворювання у пацієнтів з синдромом Сезарі починається з еритродермії, лімфаденопатії і наявності клітин лімфоми в циркулюючій крові(> 1000/мм куб). Перебіг грибовидного мікозу залежить від стадії; найбільш сприятливий - якщо захворювання обмежено шкірою. Синдром Сезарі протікає агресивно.
Морфологія	Епідерматропні інфільтрати лімфоцитами малих і середніх розмірів з мозкоподібними нуклеолами, мікроабсцесами Pautrier, що супроводжують запальний інфільтрат на ранніх стадіях.
Імунофенотип	TCRαβ+, CD3+, CD45RO+, CD2+, CD5+, CD4+, CD8-, CD7-, антиген лімфоцитів шкіри+. Рідко CD8+ и ли TCRγδ+.
Генетика	Клональна реаранжировка TCR генів. Складні хромосомні аномалії на пізніх стадіях що не повторюються.

Тактика ведення грибовидного мікозу повинна бути індивідуалізована з урахуванням стадії захворювання, симптомів, віку та загального стану пацієнта. Так як діагностика і лікування захворювання потребують комплексного підходу, настійно рекомендується перебування пацієнта в багатопрофільному спеціалізованому медичному закладі, де можлива взаємодія дерматологів, гематологів/онкологів, онкорадіологів і тісна взаємодія з патологами, які мають досвід у діагностиці лімфом шкіри. Консенсус по тактиці ведення Т-клітинних лімфом шкіри у Великобританії незабаром буде опублікований.<sup>14</sup>

Часовий інтервал між появою перших симптомів і гістологічною верифікацією діагнозу нерідко складає роки, часто необхідна повторна біопсія.<sup>2</sup> Для пацієнтів з підозрою на грибовидний мікоз та обмеженим локальним ушкодженням шкіри цей підхід дуже обґрунтований, тому що дозволить уникнути проведення численних досліджень при захворюванні з індолентною течією, яке не потребує агресивного лікування на ранньому етапі.

#### 18.4.2. Прогноз.

Найбільш важливим фактором при плануванні терапевтичної тактики та визначення прогнозу є стадія захворювання. Дійсно, у великій кількості пацієнтів з ранньою стадією захворювання (стадія IA, IB, IIA) не спостерігається прогресія в більш пізню стадію.<sup>2,15</sup> У пацієнтів з ранньою стадією папул або бляшок в дебюті захворювання (стадія IA, IIA) середня виживаність становить більше 12 років. Більше того, у пацієнтів зі стадією захворювання IA виживаність не зменшується залежно від віку, статі і расової приналежності популяції.<sup>15</sup> У пацієнтів з пізньою стадією захворювання (стадії IIB, III, IVA) з пухлинами, еритродермією, залученням лімфатичних вузлів і крові, але без залучення внутрішніх органів, медіана виживаності 5 років від моменту маніфестації захворювання. У пацієнтів з залученням внутрішніх органів (стадія IVB) медіана виживаності становить тільки 2.5 роки і менше.<sup>2,11,15,16</sup>

Хоча у більшості пацієнтів з ранніми стадіями (папули або бляшки обмежені шкірою) захворювання має індолентний перебіг, може спостерігатись прогресування з утворенням пухлин у товщі шкіри, вузлів або ураженням внутрішніх органів. Пухлини у шкірі можуть розвиватися як збільшенням глибини ураження шкіри атипівими малими лімфоцитів ГМ, так і у вигляді трансформації у великі клітини. Великоклітинну трансформацію визначають, коли великі клітини (в чотири і більше разів більше розмірів малого лімфоцита) складають більше 25% інфільтрату, або якщо ці клітини формують мікроскопічні вузлики.<sup>17,18</sup> Така трансформація відбувається в 8-39% за даними різних авторів і асоціюється з украй негативним прогнозом.<sup>17-19</sup> Ризик трансформації корелює з наявністю стадії захворювання IIB-IV (31% проти 14%), пухлинною стадією захворювання, підвищенням рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) і  $\beta 2$  мікроглобуліну.

#### 18.4.3 Обстеження на різних стадіях.

Для пацієнтів з папулами та/або бляшками за відсутністю лімфаденопатії (тобто на ранніх клінічних стадіях захворювання I-IIA), великий обсяг обстеження не потрібний і зазвичай можна обмежитися медичним оглядом і повним обстеженням крові (клітини Сезарі виявляють дуже рідко). Іноді місцево-регіональна лімфаденопатія у пацієнтів може носити реактивний характер, а не бути істинним залученням вузла в ГМ. Рекомендованим підходом у таких випадках є проведення комп'ютерної томографії та дослідження кісткового мозку (включаючи проточну цитометрію і молекулярний аналіз для визначення реаранжировки гена рецептора T-клітин). Якщо дрібні місцево-регіональні вузли не регресують при проведенні місцевої терапії шкіри, необхідно виконати біопсію лімфатичного вузла. І навпаки, при наявності великих лімфатичних вузлів (більше 3-4 см) біопсія вузла повинна бути проведена перед початком терапії, яку визначають з урахуванням прогностичних факторів, в тому числі таких, як поширеність захворювання. Нерішучість у проведенні біопсії вузла може бути пояснена частими випадками колонізації шкіри патогенними мікроорганізмами у пацієнтів з ПТКЛШ, що збільшує ризик інфікування після операції.

#### 18.4.4. Маркери прогнозу

Крім клінічної стадії для ГМ до теперішнього часу так і не визначені маркери прогнозу. Хоча відсутність CD7, високий рівень ЛДГ, наявність клітин великого розміру та включень, що зафарбуються реактивом Шифа (ШИК), кількість циркулюючих клітин Сезарі (КС) можна віднести до несприятливих прогностичних маркерів, ці зміни, як правило, пов'язані з пізньою стадією захворювання. Маркери прогнозу для пацієнтів з ранньою стадією захворювання ще не визначені

#### 18.4.5 Лікування пацієнтів з ранніми стадіями (IA, IIA) грибоподібного мікозу

##### Огляд

Оскільки у переважної більшості пацієнтів захворювання представлено ранньою стадією, слід зосередити увагу на веденні саме цієї групи хворих. Дуже небагато рандомізованих досліджень проведено при даному захворюванні. Таким чином, настанови базуються в основному на доказах III рівня. Дійсно, проведено лише одне рандомізоване дослідження з порівнянням агресивної системної хіміотерапії в поєднанні з тотальним впливом на шкіру пучком електронів (TSEB) з терапією, що поєднує дію пом'якшуючих шкіру засобів, місцеву

хіміотерапію, фототерапію і поверхневе опромінення. Це найважливіше дослідження, яке продемонструвало відсутність переваг в агресивному початку лікування, визначило терапевтичну тактику при терапії ПТКЛШ<sup>16</sup> (докази II рівня). Оскільки раннє застосування системної терапії не впливає на виживаність, виправданий неагресивний підхід до лікування, метою якого є поліпшення симптомів захворювання, та косметичні процедури, що направлені на обмеження токсичності. Враховуючи, що часто визначається множинне ураження шкіри, на початку, як правило, вибирають місцеве застосування кортикостероїдів, або фототерапію з псораленом плюс ультрафіолет-А-випромінюванням (PUVA), або ультрафіолет-В випромінюванням (UVB). Тільки ультрафіолетове -В випромінювання є ефективним для пацієнтів із захворюванням, що проявляється папулами. Зазвичай PUVA-терапія необхідна пацієнтам із захворюванням у вигляді папул/бляшок, але і вона стає менш ефективною при потовщенні уражень. Для ще більш потовщених бляшок, особливо якщо захворювання локалізовано, ефективною є променева терапія. Вкрай рідко можна зустріти пацієнтів з наявністю одиничного ураження шкіри ГМ. Невідомо, чи можна таких пацієнтів вилікувати, і ми використовуємо локальну променеву терапію з лікувальною метою.

Терапією другої лінії для ранніх стадій захворювання є місцеве застосування хіміотерапії, з використанням мехлоретаміну (nitrogen mustard - NM) або кармустіну (BCNU). Застосування ретиноїдів може бути ефективним. Їх зазвичай призначають перед використанням хіміотерапії. Дуже великі пухлини можуть вимагати застосування ортовольтажної/мегавольтажної променевої терапії. Опромінення всієї шкіри пучком електронів (TSEB) як правило, використовують у пацієнтів з обширним залученням шкіри при невдалому попередньому лікуванні. Досвід показує, що TSEB є найуспішним методом терапії у пацієнтів з відносно індолентною течією захворювання, тоді як ранні рецидиви (місяці) є загальними для пацієнтів із швидко прогресуючим захворюванням.

***Коментар робочої групи:***

*Станом на 01.05.2013р. лікарські засоби кармустин, псорален не зареєстровані в Україні.*

***Місьцеве застосування кортикостероїдів.***

На ранніх стадіях ТКЛШ, особливо на стадії папул ГМ, може бути проведено лікуванням з місцевим застосуванням кортикостероїдів. Місцеві кортикостероїди I класу (потужні), такі як бетаметазону дипропінат 0.05% або мометазону фураат 0.1% найбільш ефективні для отримання об'єктивної регресії захворювання. <sup>20</sup>У пацієнтів зі стадією T1 захворювання (обмежені папули/бляшки з ураженням менше 10% поверхні шкіри) ефективність лікування становить приблизно 60-65% повних відповідей (підтверджених біопсією) і 30% часткових відповідей. Пацієнти з T2 стадією захворювання (генералізація папул/бляшок з ураженням більш 10% поверхні шкіри) мають рівні повних відповідей 25% і часткових відповідей 57%.

***Фототерапія***

У лікуванні ТКЛШ може бути ефективним застосування різних варіантів фототерапії, включаючи PUVA, UVB і TSEB (див. нижче). PUVA терапію можна використовувати в лікуванні пацієнтів на стадії хвороби папул і бляшок. Менш виражена відповідь на пухлинній стадії захворювання. Рівень відповіді на стадії папул дуже високий, повну відповідь досягають приблизно в 58-83% випадків при загальному рівні відповіді 95%.<sup>21-23</sup> Більш того, ремісії часто тривалі, із середньою тривалістю 43 міс.<sup>22</sup>

***Місьцеве застосування хіміотерапії***

На ранніх стадіях ТКЛШ хіміотерапію часто призначають місцево. Активні агенти включають NM і кармустин. Однак, при великому ураженні і необхідності тривалого застосування, таке застосування хіміотерапії може бути недоцільно, тому що висок ризик розвитку вторинних епідермальних пухлин.<sup>24,25</sup>

***Альфа інтерферон***

Альфа інтерферон (IFN), модифікатор біологічної відповіді, може бути ефективним при використанні в дозі 3-15 мільйонів одиниць (МО) щодня (найбільш часто використовують дозу 5 МО щодня).<sup>26,27</sup> При використанні з фототерапією проявляється синергізм<sup>28</sup>, немає переваг у комбінації з ретиноїдами.<sup>29</sup>



### **Ретиноїди**

Ретиноїди належать до сімейства стероїдних гормонів, які зв'язуються з ядерними рецепторами (рецептор ретиноевої кислоти - RAR, рецептор ретиноїду X - RXR) і згодом взаємодіють з різними факторами транскрипції. RAR і RXR мають різні ізоформи ( $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ ), які по різному експресуються в тканинах. Шкіра містить і RAR і RXR. Не-RXR- селективні ретиноїди, такі як етретинат, аротиноїд, ацитретин і ізотретиноїн (13-cis-ретиноїкова кислота) можуть бути використані як самостійно, так і в поєднанні з PUVA, інтерфероном альфа, або інший хіміотерапії. Рівень відповіді коливається в межах 5-65%.<sup>30-40</sup> Бексаротен новий синтетичний ретиноїд, який селективно зв'язується з підродиною RXR і застосовується як у вигляді капсул, так і у вигляді гелю для місцевого застосування.<sup>41-44</sup> Однак, він не доступний для продажу в Австралії.

### **Променева терапія**

Лікування, як правило, спрямоване на поліпшення симптомів і усунення дефектів. Хоча, при локалізованій формі захворювання, мета терапії може бутивилікування. Існує чітка кореляція зменшення ймовірності досягнення повної відповіді і тривалості ремісії з підвищенням стадії захворювання. Так пацієнти зі стадією захворювання T1 досягають повної відповіді в більше 80% випадків при використанні променевої терапії (або опромінення окремих ділянок або тотальне опромінення шкіри пучком електронів), у порівнянні з 20-30% досягнення повної відповіді при стадії захворювання T4.<sup>45-51</sup> Однак, незалежно від стадії івиліковності, променева терапія може мати чудовий паліативний ефект при таких болісних симптомах ТКЛШ, як свербіж, лущення і виразки.

### **Коментар робочої групи:**

*В Україні на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови застосування фототерапії обмежено через недостатню кількість апаратів для проведення даного метода лікування.*

### **18.4.6. Об'єкт опромінення**

Для більшості пацієнтів мішенню опромінення є епідерміс і дерма. Більшість пошкоджень можуть бути проліковані дуже м'якими (низька проникність) пучками електронів - поверхнева рентгенотерапія (50-145 кVp) для невеликих ділянок, або 4-9 MeV пучками електронів для великих областей ушкоджень. Високоенергетичні пучки (ортовольтажна/мегавольтажна терапія) іноді необхідні для лікування пошкоджень більшої товщини.

Техніка тотального опромінення шкіри пучками електронів (TSEB) була розроблена для лікування пацієнтів з великим поширенням захворювання. Цю техніку зараз застосовують обмежено для пацієнтів зі стадією захворювання T3 / 4, і в тих пацієнтів, хто не досяг тривалої відповіді при використанні місцевої терапії.

### **18.4.7. Доза**

Хоча застосування дуже малих доз радіації може забезпечити ефективну паліативну терапію уражень при ТКЛШ, існує залежність від дози опромінення для досягнення повної відповіді. Застосування дози 35-40 Гр асоційоване з високим рівнем досягнення повної відповіді більше, ніж доза менше 25 Гр, особливо при більш розповсюджених стадіях захворювання.<sup>45,52-55</sup>

### **18.4.8. Фракціонування.**

Розмір фракції залежить від різних факторів. Невеликі поля в косметично незначущих зонах можуть бути опромінені гіпофракціонуванням, наприклад, дозу опромінення 30 Гр ділять на 10 фракцій, опромінення проводять три або п'ять разів на тиждень. Однак, у косметично-чутливих ділянках, де область опромінення велика і вже існують пошкодження шкіри, або у випадках повторного лікування, можуть бути використані дози 1-1.5 Гр на фракцію. У результаті такого фракціонування терапія може тривати до 10 тижнів.<sup>16,56</sup>

Настанова-показання для конкретних методів лікування в ранній стадії (IA-IIA) грибовидного мікозу		Рівень доказовості	Посилання
Місцеве застосування кортикостероїдів	Обмежена стадія папул	III	16, 20, 48
PUVA/UVB	Поширена стадія папул	III	16, 21-23, 57-59
Місцеве застосування хіміопрепаратів	Обмежена стадія папул/бляшок	III	16, 24, 25
Ретиноїди	Поширена стадія папул (2-я лінія терапії)	III	33-39
Бексаротен	3-я лінія терапії*	III	41, 42, 44
Альфа інтерферон +/- фототерапія	2-а і 3-я лінії терапії	III	26-28, 60
Променева терапія	Стадія бляшок або пухлин	III	16, 45-47, 49-56, 61
Пероральне застосування метотрексату	2-а і 3-я лінії терапії	III	62-64
Системна хіміотерапія	3-я лінія терапії	III	63-70
Денілейкін діфтітокс	3-я лінія терапії	III	71

\* Немає в продажі в Австралії

**Коментар робочої групи:**

Станом на 01.05.2013р. лікарські засоби бексаротен, денілейкін діфтітокс не зареєстровані в Україні.

**18.4.9. Терапія поширених стадій (IIB-IV) грибовидного мікозу.**

**Огляд**

Терапія поширених стадій захворювання (або рефрактерних до лікування ранніх стадій хвороби) проблематична. Зазвичай потрібний мультидисциплінарний підхід із залученням дерматологів, онкологів/гематологів і онкологів-радіологів. Хоча системна поліхіміотерапія найчастіше застосовується рано у пацієнтів з поширеними стадіями хвороби, рандомізовані дослідження Національного інституту раку продемонстрували, що комбінована хіміорадіотерапія немає переваг перед «консервативною» місцевою терапією.<sup>16</sup> Отже, місцева терапія повинна бути використана, за можливості, як терапія першої лінії. Застосування системної терапії варто розглядати при рефрактерності до лікування або швидкої прогресії захворювання. Тип системної терапії залежить значно від віку, загального стану пацієнта і від поширеності і прогресування захворювання. При індолентному, але прогресуючому перебігу захворювання може бути ефективним застосування альфа-інтерферону. Вибір одного з режимів моно- або поліхіміотерапії, описаних нижче, залежить від характеристики захворювання і можливих побічних ефектів. Застосування фотофереза обмежене у пацієнтів з циркуляцією злоскісних клітин або наявністю клональної популяції, яка визначається молекулярним аналізом<sup>72</sup> (див. нижче синдром Сезарі). Біологічні регулятори денілейкін діфтітокс (DAB389IL-2) та інтерлейкін (IL) -12, як правило, використовують при поширених часто рецидивуючих формах захворювання, проте вони не доступні в Австралії. Існує обмежена інформація про ефективність аутологічної і аллогенної трансплантації кісткового мозку при грибовидному мікозі.<sup>5</sup>

### Системна хіміотерапія

При повільному прогресуванні захворювання з системними проявами або доведеною рефрактерністю до місцевої терапії та/або ретиноїдів, може бути використана монотерапія, така як малі дози метотрексату пероральне (15-25 мг / м<sup>2</sup> /тиждень)<sup>62</sup>, хлорамбуцил, циклофосфамід або етопозид. Ці препарати можуть бути призначені з дуже низьким ризиком розвитку побічних ефектів. При більш агресивному перебігу захворювання зазвичай застосовують поліхіміотерапію. Не визначені переважні режими поліхіміотерапії для лікування ГМ і не доведено перевагу використання антрациклінів в якості початкової терапії. Режими зазвичай включають один або кілька наступних препаратів: циклофосфамід, вінкристин, вінбластин, преднізолон, метотрексат, мехлортамін.<sup>5,63,64,73</sup> Інші ефективні агенти: ліпосомальний доксорубіцин<sup>67,74</sup> і аналоги нуклеозидів/інгібітори передачі сигналу, такі як 2-хлородіоксиаденозин, діоксікоформіцин, флударабін або гемцитабін.<sup>65,66,68</sup> Рівень відповіді становить 30% з середньою тривалістю відповіді в діапазоні від місяців до кількох років залежно від критеріїв відбору пацієнтів. У літературі не описані режими з доведеною ефективністю при застосуванні у пацієнтів із багаторазовими рецидивами захворювання. Слід зазначити, що комбінована терапія часто підвищує ризик інфікування пацієнтів умовно патогенними бактеріями.<sup>5</sup> Високодозна хіміотерапія з аутологічної трансплантацією призводить до досягнення високого рівня відповіді, але тривалі ремісії вкрай рідкісні. Існують нові докази існування ефекту трансплантат проти лімфоми при ТКЛШ і використання аллогенної трансплантації вимагає подальшого вивчення.

### Модифікатори біологічної відповіді

Були вивчені нові підходи до терапії з використанням біологічних регуляторів, у тому числі рекомбінантного синтетичного таргетного протеїну (денілейкін дефтітокс; ONTAK®; DAV389IL-2),<sup>71</sup> інтерлейкіну-12 і алемтузумабу (Campath-1H), гуманізованого моноклонального антитіла проти CD52w (панлейкоцитарний антиген)<sup>76,77</sup> які демонструють ефективність при ТКЛШ. Однак суттєвими є значні побічні ефекти при використанні цих препаратів. Застосування циклоспорину не рекомендовано.<sup>78</sup>

Настанова - показання для конкретних методів лікування в розповсюджених стадіях (ІІВ-ІV) грибоподібного мікозу		Рівень доказовості	Посилання
Місцеве застосування кортикостероїдів	Контроль симптомів	III	16, 20, 48
Променева терапія	Контроль симптомів	III	45-47, 49-56, 61
Пероральний метотрексат	2-а і 3-я лінії терапії	III	62-64
Системна хіміотерапія	2-а і 3-я лінії терапії	III	63-70
Альфа інтерферон + / - фототерапія	2-а і 3-я лінії терапії	III	26, 27, 60
Алемтузумаб	2-а і 3-я лінії терапії	III	76, 77
Бексаротен	3-я лінія терапії*	III	43
Екстракорпоральний фотоферез **	1-а, 2-а і 3-я лінії терапії	III	72, 79-88
Денілейкін діфтітокс	3-я лінія терапії	III	71

- Відсутні продажі в Австралії; \*\* тільки для пацієнтів з циркулюючими клональними клітинами (тобто синдромом Сезарі)

**Коментар робочої групи:**

Станом на 01.05.2013р. лікарський засіб алемтузумаб не зареєстрований в Україні.

На момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови екстракорпоральний фотоферез в Україні не проводиться у зв'язку з відсутністю необхідного обладнання.

**18.5 Синдром Сезарі**

Найбільш поширеним проявом синдрому Сезарі (СС) є наявність або сверблячих ексфолюцій або інфільтруючої еритродермії (з гістологічною природою ТКЛШ) які супроводжуються циркуляцією клітин Сезарі (КС). Хоча немає єдиної думки щодо кількості КС, необхідного для визначення синдрому, частіше всього прийнята кількість КС > 1Г / л або > 5% лейкоцитів периферичної крові.<sup>89-91</sup> Оскільки СС вважається лейкомічним варіантом ГМ, підвищену кількість КС слід розглядати як важливий компонент діагностики.

У цілому лікування аналогічно терапії поширених стадій ГМ.

Єдиним методом терапії, більш ефективним при СС, ніж при інших формах ТКЛШ, є екстракорпоральний фотоферез (ЕКФ). Результати першого дослідження свідчать, що 83% пацієнтів з еритродермією відповідають позитивно на лікування із застосуванням фотоферезу.<sup>92</sup> В подальшому і при проведенні великих досліджень II фази звітували про ефективність ЕКФ при ТКЛШ, хоча дані про відповідь варіабельні, коливаються в межах 30-80% залежно від критеріїв включення в дослідження, відбору пацієнтів, і інтервалу між встановленням діагнозу і початком лікування.<sup>72,79-88,93,94</sup> Не було проведено досліджень III фази для визначення ефективності ЕКФ у хворих ТКЛШ з рефрактерністю до всіх інших методів лікування.

**18.6 Первинні шкірні CD30 позитивні Т-клітинні лімфопроліферативні захворювання**

За ВООЗ класифікацією лімфоматоїдний папульоз (ЛіП) (тип А і В), первинна анапластична великоклітинна лімфома шкіри Т-тип (АВКЛ) і прикордонні ураження вважаються підтипами первинних CD30 (+) Т-клітинних лімфопроліферативних захворювань.<sup>10</sup> (див. Табл. 18.4)

**Таблиця 18.4 ВООЗ класифікація: зрілі Т-клітинні неоплазми, шкірний тип: варіанти і підтипи**

Первинні шкірні CD30 позитивні Т-клітинні лімфопроліферативні розлади:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первинна анапластична великоклітинна лімфома шкіри (Ш-АВКЛ)</li> <li>• Лімфоматоїдний папульоз (ЛіП) (тип А і В)</li> <li>• Прикордонні розлади: ЛіП тип С і Ш-АВКЛ, ЛіП-подібна гістологія</li> </ul>

Джерело: Jaffe et al.<sup>10</sup>

**Узагальнена клініко-патологічна характеристика Ш-АВКЛ**

Клініка	Клінічний та морфологічний збіг з лімфоматоїдним папульозом. Дорослі/літні, середній вік 60 років, М > Ж. Поодинокі або локалізовані шкірні вузлики, мультицентричні в ≈ 20%. Позашкірна дисемінація в 10%, особливо в мультицентричних випадках, зазвичай, в лімфатичні вузли. Часткова/повна спонтанна регресія в 25%, але часті рецидиви. ≈ 90% п'ятирічна виживаність.
Морфологія	Шкірні +/-підшкірні залучення. Цитологічне як при системній К-КККЛ, зазвичай з вираженим плейоморфізмом і Рід-Штербенг-подібними клітинами.
Імунофенотипування	CD3 + (рідко null-клітини), CD4 +, CD30 + і в більшості випадків позитивний токсичний протеїн; ALK протеїн негативний, ЕМА - зазвичай.

Генетика	Клональна реаранжировка TCR генів у більшості випадків, відсутність транслокації t (2; 5).
----------	--

*Первинна анапластична великоклітинна лімфома шкіри (Ш-АВКЛ):* цей термін використаний в ВООЗ-класифікації. EORTC-група віддає перевагу терміну «великоклітинна ШТКЛ, CD30 +» і виділяє «великоклітинну ШТКЛ, CD30-» через більш агресивний клінічний перебіг останньої<sup>9</sup> (див. нижче). Пацієнтів з наявністю великоклітинної ТКЛ шкіри слід класифікувати згідно ВООЗ класифікації: якщо вони CD30 +, вони підпадають під визначення «первинна АВКЛ шкіри, CD30 +»; якщо вони CD30-, вони підпадають під визначення «периферична Т-клітинна лімфома неспецифічна». В обох випадках морфологічні характеристики клітин слід описувати як патологічні (тобто анаплазовані, імунобластні, плейоморфні), CD30 експресія (або її відсутність) повинна бути відзначена.

Зазвичай, первинна CD30 (+) ТКЛШ шкіри представлена солітарними вузликами, які часто виразкуються і можуть спонтанно регресувати (зокрема, після біопсії). Прогноз CD30 (+) ушкоджень шкіри надзвичайно гарний. Що різко контрастує з CD30 (-) пошкодженнями шкіри та системною CD30 (+) лімфомою. Дійсно, системна АВКЛ уявляє собою дуже відмінний стан, що виникає з лімфатичних вузлів та потребує тактики, подібної до тактики при інших системних лімфомах.<sup>95</sup> Хоча рецидиви виникають приблизно у 40% пацієнтів з CD30 (+) ТКЛШ, системна дисемінація спостерігається тільки у 10% пацієнтів, з рівнем 5 -10-річної виживанням більше 95%.<sup>96</sup> Отже, терапія даної категорії хворих повинна бути відносно неагресивною.

До початку терапії пацієнти повинні бути повністю обстежені для визначення залучених областей і виключення АВКЛ. Невідомо, чи є локалізовані форми захворювання вилицьовими, але одним з підходів до терапії локалізованої хвороби (що є найбільш поширеною думкою) є використання місцевої променевої терапії. Така терапія добре переноситься і має незначні довгострокові ризики. У проведенні хіміотерапії практично ніколи немає необхідності при локалізованих формах захворювання, але вона рекомендована при залученні регіональних вузлів.<sup>96</sup> Системна АВКЛ може протікати з вторинним залученням шкіри (15% випадків) і тактика повинна бути такою ж, як при системному захворюванні. Пацієнти з CD30 (+) АВКЛ, що розвилася з попереднього ГМ, часто мають поганий прогноз.<sup>97</sup>

Настанова - показання для конкретних методів лікування при Ш-АВКЛ		Рівень доказовості	Посилання
Хірургія та променева терапія	Якщо захворювання обмежено	III	95-97
Пероральний метотрексат	Більш поширене захворювання	IV	
Системна хіміотерапія	Необхідна вкрай рідко	IV	

*Лімфоматоїдний папулез:* лімфоматоїдний папулез характеризується наявністю папул і вузликів що періодично загоюються самі. Можна описати три гістологічних підтипи ЛіП.<sup>11</sup> Не дивлячись на його злякисні гістологічні прояви, ЛіП має клінічно доброякісний перебіг з наявністю мінущих ушкоджень що самі загоюються. Зазвичай рекомендовано тільки спостереження (якщо встановлено, що спонтанна резорбція відбувається). Однак, якщо ушкодження викликають дискомфорт, можна розглядати застосування PUVA, місцеве застосування кортикостероїдів, нітрогену мустаргу, інтерферону або пероральний прийом метотрексату. Може бути використаний пероральний прийом тетрациклінів, але з урахуванням, того, що ЛіП схильний до спонтанного зворотному розвитку, переваги такого лікування не ясні.<sup>98</sup> Приблизно у 15-30% пацієнтів розвивається лімфома, найбільш часто ГМ або лімфома Ходжкіна, тому потрібно тривале клінічне спостереження.<sup>99,100</sup>

Настанова - показання для конкретних методів лікування при ЛІП		Рівень доказовості	Посилання
Спостереження	Якщо обмежені пошкодження	III	95, 98-100
Місцеве застосування кортикостероїдів	Якщо локалізовані пошкодження	IV	
Фототерапія	Якщо розповсюджені пошкодження	III	
Пероральний метотрексат	2-а і 3-я лінії терапії	III	
Альфа інтерферон +/- фототерапія	2-а і 3-я лінії терапії	III	
Системна хіміотерапія	Вкрай рідко використовують	III	

### 18.7 Великоклітинна шкірна T-CD30 негативна лімфома (класифікація EORTC)

Якщо дана лімфома відноситься до «периферичних Т-клітинних лімфом, неспецифічних» за ВООЗ класифікацією, то за класифікацією EORTC - це окреме захворювання, що заслуговує обговорення. Ці випадки можуть проявлятися локалізованими або генералізованими вузлами або пухлинами. Вони мають агресивний клінічний перебіг. Гістологічна картина CD30 (-) АВКЛ може бути ідентична такій при ГМ, яка трансформувалася в великоклітинну лімфому. Лікування таких пухлин повинно бути більш агресивним. Як тільки виконано повне обстеження пацієнта, тактика повинна відповідати такій при агресивних лімфомах (тобто подібно дифузній великоклітинній) - пацієнти отримують курси хіміотерапії з антрациклінами з наступною променевою терапією на залучені області. У загальних рисах, самостійна променева терапія при даному варіанті захворювання визнана неадекватною. Через несприятливий прогноз захворювання у таких пацієнтів, повинні бути вивчені нові підходи до терапії.

Настанова - показання для конкретних методів лікування при CD30 негативних великоклітинних (EORTC), периферичних Т-клітинних лімфомах неспецифічних (ВООЗ).		Рівень доказовості	Посилання
Системна хіміотерапія	Рутинно	IV	101-104
Променева терапія	Додають до хіміотерапії, якщо пошкодження локалізовані	IV	

### 18.8 Підшкірна панікулітподібна Т-клітинна лімфома

#### Узагальнена клініко-патологічна характеристика

Клініка	Широкий віковий діапазон, немає відмінностей чоловіки/жінки. Індуративні підшкірні вузлики/бляшки на кінцівках або тулубі, лімфаденопатія відсутня. Системні прояви варіабельні. Може бути присутнім гемофагоцитарний синдром. У більшості пацієнтів перебіг захворювання агресивний (медіана виживаності $\approx$ 27 міс.), особливо TCR $\gamma\delta$ + тип, але можуть бути хіміо-радіочутливі. Пізня дисемінація в вузли й органи.
---------	--

Морфологія	Дифузна підшкірна інфільтрація плейоморфними лімфоцитами малих або середніх розмірів що скупчуються навколо окремих жирових клітин; спільним є наявність реактивної пінистості і фагоцитуючих гістіоцитів; типова наявність апоптозу та каріорексису; може бути присутня ангіоінвазія.
Імунофенотипування	Фенотип зрілих активованих цитотоксичних клітин (ТІА-1 +, гранзімВ +, перфорин +); більшість з них ТСRαβ +, CD3 +, CD8 +, CD56-; меншість з них ТСRγδ +, CD4-, CD8-, CD56 +.
Генетика	Клональна реаранжировка ТСR генів; EBER-; немає типових цитогенетичних змін.

Пошкодження при даних захворюваннях характеризуються інфільтрацією підшкірних тканин.<sup>9,10</sup> Захворювання проявляється множинними підшкірними вузликами і бляшками, зазвичай вражаючи кінцівки та тулуб. Лімфаденопатія і ураження внутрішніх органів, як правило, відсутні. Загальні симптоми, такі як лихоманка і втрата ваги, можуть бути присутніми, і звичайно асоційовані з наявністю гемофагоцитарного синдрому.<sup>10,105</sup> Захворювання протікає агресивно, хоча ураження вузлів і системна дисемінація рідкісні. Прогноз, як правило, поганий, навіть при використанні агресивної хіміотерапії. Рецидиви виникають часто.<sup>105</sup>

Настанова - показання для конкретних методів лікування при підшкірній панікулітподібній лімфомі.		Рівень доказовості	Посилання
Системна хіміотерапія	Рутинно	IV	10, 105
Променева терапія	Додають до хіміотерапії, якщо пошкодження локалізовані	IV	

## 18.9 Первинні В-клітинні лімфоми шкіри

### 18.9.1 Лімфома шкіри з фолікулярних центрів

Це найбільш поширений тип ПВКЛШ (40%).<sup>9,106</sup> ВООЗ класифікація, що використовує термін «лімфома фолікулярних центрів (ФЦ)» краще ЕОРТС<sup>10</sup> класифікації, що використовує термін «лімфома з клітин центрів фолікулів (КЦФ)». Пошкодження, як правило, представлені одиничними або групами вузликами або бляшками, і розташовуються на волосистій частині голови, чолі або потилиці. Системна дисемінація рідкісна. Це індолентні лімфоми. У більшості випадків променева терапія є важливим компонентом лікування і, по можливості, повинна охоплювати всі вогнища. Хоча ряд авторів рекомендують доксорубіцинівмісну хіміотерапію, досліджень ефективності такого лікування мало, і результати схожі з такими при використанні тільки променевої терапії.<sup>107</sup> Використання хірургії окремо не рекомендується. Загальна виживаність відмінна (97% п'яти-десятирічна виживаність), але, у зв'язку з тим, що рецидиви розвиваються часто, рекомендовано тривале спостереження.<sup>4,108</sup> Нещодавно виявлено успішне застосування ритуксимабу при шкірних лімфомах ФЦ, КЦФ і ДВВКЛ.<sup>109,110</sup>

Настанова - показання для конкретних методів лікування при лімфомі фолікулярних центрів шкіри		Рівень доказовості	Посилання
Хірургія та променева терапія	Якщо захворювання обмежено	III	4, 108, 111-114
Системна хіміотерапія	Необхідна вкрай рідко	IV	
Ритуксимаб	Якщо процес поширений або розвинувся рецидив, або при поганий переносимості хіміотерапії	III	109, 110

### 18.9.2. Дифузна В-великоклітинна лімфома

За ВООЗ класифікації всі пошкодження з інфільтрацією великими В-клітинами відносять до цієї групи захворювань. За класифікацією EORTC, деякі пацієнти цієї категорії можуть бути віднесені до КЦФ лімфом (див. розділ 18.9.1). Клінічна значущість цих відмінностей обумовлена побоюванням, що з поширенням ВООЗ класифікації, стани з добрим прогнозом, що класифікуються за EORTC як КЦФ, будуть тепер віднесені до первинних В-великоклітинних лімфом шкіри (ПВВКЛШ), і тактика їх лікування буде агресивною.<sup>115</sup> Таким чином, вкрай важливо для визначення терапевтичної тактики стратифікація пацієнтів у групи сприятливого і несприятливого прогнозу.

EORTC визнає певну клінічну форму - первинну В-великоклітинну лімфому шкіри нижніх кінцівок (ПВВКЛШ-ніг) - як агресивне захворювання, що виникає у літніх людей. Проведено багато дискусій щодо того, чи повинна розглядатися ПВВКЛШ-ніг в якості окремої нозології.<sup>11,116</sup> Тому два взаємопов'язаних дослідження в Європі вивчали прогностичні фактори при ПВВКЛШ. Найбільш важливими несприятливими факторами, мабуть, є: експресія *bcl-2*, вік старше 70 років, локалізація на нозі, наявність круглих клітин при морфологічному дослідженні.<sup>117</sup>

На разі на підставі результатів, що були отримані в дослідженнях з тривалим спостереженням, які використовували EORTC класифікацію, пацієнтів поділяють на хворих на ПВВКЛШ-ніг та КЦФ лімфому з великими клітинами при гістологічному дослідженні. Остання група має набагато більш індолентний перебіг і ймовірність необхідності хіміотерапії менше. Недавнє велике дослідження з включенням 566 пацієнтів підтвердило ґрунтовність EORTC класифікації.<sup>118</sup>

Ми рекомендуємо агресивну терапію тільки тим пацієнтам з наявністю великих клітин при гістологічному дослідженні, у кого виявлено чинники несприятливого прогнозу. При відсутності порівняльних досліджень ефективності хіміорадіотерапії проти самостійної променевої терапії, на основі збалансованих доказів пропонується ведення, по можливості, пацієнтів з несприятливим прогнозом як пацієнтів з *системною* ДВВКЛ, а саме застосовуючи антрацикліновмістну хіміотерапію та РТ для локалізованих ушкоджень. Однак, наявність факторів несприятливого прогнозу типово для літніх пацієнтів, яким часто неможливе проведення хіміотерапії. У таких випадках рекомендована самостійна променева терапія. На жаль переважна більшість пацієнтів рецидивують або мають системне прогресування.<sup>113,117</sup> Використання ритуксимабу додатково потребує подальшого дослідження.<sup>109</sup> Пацієнти зі сприятливими прогностичними чинниками мають лікуватися як при лімфомі ФЦ, переважно РТ.

Настанова - показання для конкретних методів лікування при дифузній В-великоклітинній лімфомі шкіри (з факторами несприятливого прогнозу)*		Рівень доказовості	Посилання
Системна хіміотерапія +/- ритуксимаб	Рутинно	III	
Променева терапія	Додають до хіміотерапії при локалізованих формах захворювання	III	107, 109, 113, 119-121

\* Самостійна променева терапія повинна бути розглянута для пацієнтів з лімфоною з КЦФ по EORTC класифікації, і для окремих пацієнтів з наявністю декількох факторів несприятливого прогнозу (фактори несприятливого прогнозу такі: наявність експресії *bcl-2*, множинне ураження шкіри, вік більше 70 років, локалізація на ногах, наявність круглих клітин при морфологічному дослідженні - докладніше дивись в тексті).

### 18.10 Шкірна екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони, асоційована з лімфодійною тканиною слизових оболонок (MALT)-тип.

Первинна шкірна лімфома маргінальної зони (МЗЛ) зустрічається рідко, хоча в групі екстранодальних/негастроінтестинальних MALT-лімфом складає 12.5%.<sup>122</sup> Дані літератури



суперечливі через розбіжності в номенклатурі МЗЛ. У цю групу ВООЗ класифікація включає багато випадків, які EORTC класифікація відносить до імуноцитомі і лімфоми КЦФ.<sup>123,124</sup>

Тактика ведення включає повне обстеження з дослідженням кісткового мозку та проведенням КТ, особливо у пацієнтів з множинними вогнищами ураження. При інших екстранодальних/негастроінтестинальних МЗЛ локальна променева терапія надзвичайно ефективна і, отже, як правило рекомендується використовувати локальну РТ при МЗЛ. Однак, при наявності малої кількості поразок не доведено перевагу РТ перед самостійною хірургічної резекцією. Результати лікування надзвичайно гарні, і хоча рецидиви розвиваються у 50% пацієнтів, п'ятирічна виживаність становить 98-100%.<sup>113,118,125</sup>

Настанова - показання для конкретних методів лікування при шкірній лімфомі маргінальної зони		Рівень	Посилання
Хірургія та променева терапія	Якщо захворювання обмежено	III	113, 120, 121, 124
Системна хіміотерапія	Необхідна вкрай рідко	III	

### 18.11 Доповнення

Willemze та ін.<sup>126</sup> нещодавно опублікував WHO-EORTC класифікацію лімфом шкіри.

Ключові модифікації наступні:

- Група ПТКЛК, неспеціфікованих включає в себе первинні агресивні епідермотропні CD8-позитивні лімфоми шкіри, гамма/дельта Т-клітинні лімфоми шкіри і первинні CD4+плейотропні дрібно/середньо-Т-клітинні лімфоми шкіри.
- Підшкірна паннікулітоподібна Т-клітинна лімфома зараз обмежена походженням з альфа/бета клітин (індолентна течія).
- CD4 + / CD56 + гематодермальна неоплазма (бластних лімфома з НК клітин) виділена в окрему нозологію.
- Пошкодження, раніше класифіковані EORTC як первинні лімфоми шкіри з клітин фолікулярних центрів (КФЦ) будуть тепер класифіковані як лімфома фолікулярних центрів (ФЦ), з використанням тих же морфологічних критеріїв, які використовує EORTC для лімфоми КФЦ. Це означає, що менша кількість випадків лімфоми ФЦ буде розцінена як В-великоклітинна лімфома, як у попередній ВООЗ класифікації.
- Первинні В-великоклітинні лімфоми шкіри розділяють на «тип з ураженням ніг» та «інші».

### 18.12 Список літератури

1. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, Rosen S, Kuzel TM. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2908–25.
2. Yen A, McMichael A, Kilkenny M, Rotstein H. Mycosis fungoides: An Australian experience. *Australas J Dermatol* 1997; 58 (Suppl): S86–S90.
3. Prince HM, McCormack C, Ryan G, O'Keefe R, Seymour JF, Baker C. Management of the primary cutaneous lymphomas. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 227–42.
4. Pandolfino TL, Siegel RS, Kuzel TM, Rosen ST, Guitart J. Primary cutaneous B-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2152–68.
5. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996; 88: 2385–409.

6. Frizzera G, Wu D, Inghirami G. The usefulness of immunophenotypic and genotypic studies in the diagnosis and classification of hematopoietic and lymphoid neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Suppl 1): S13–S39.
7. Ashton-Key M, Diss TC, Du MQ, Kirkham N, Wotherspoon A, Isaacson PG. The value of the polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous T-cell infiltrates. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 743–7.
8. Bergman R. How useful are T-cell receptor gene rearrangement studies as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1999; 21: 498–502.
9. Prince HM, O’Keefe R, McCormack C, et al. Cutaneous lymphomas: which pathological classification? *Pathol* 2002; 34: 36–45.
10. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JWE. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press 2001; Lyon.
11. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354–71.
12. van Doorn R, Van Haselen CW, Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000; 136: 504–10.
13. Bunn PA, Jr., Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 725–8.
14. Whittaker SJ, Spittle M, Russell Jones R, British Association of Dermatologists, U.K. Cutaneous Lymphoma Group. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095–107.
15. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 418–25.
16. Kaye FJ, Bunn PA, Jr., Steinberg SM, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *New Engl J Med* 1989; 321: 1784–90.
17. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998; 92: 1150–9.
18. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood* 2000; 95: 2212–8.
19. Chua SL, Seymour JF, Prince HM. Deafness from eighth cranial nerve involvement in a patient with large-cell transformation of mycosis fungoides. *Eur J Haematol* 2000; 64: 340–3.
20. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1998; 134: 949–54.
21. Molin L, Thomsen K, Volden G, Groth O. Photochemotherapy (PUVA) in the pretumour stage of mycosis fungoides: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Study Group. *Acta Dermatovener* 1980; 61: 47–51.
22. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA); long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 234–42.
23. Bleehan SS, Vella Briffa D, Warin AP. Photochemotherapy in mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3: 377–87.
24. Price NM, Hoppe RT, Deneau DG. Ointment-based mechlorethamine treatment for mycosis fungoides. *Cancer* 1983; 52: 2214–9.
25. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol* 1990; 22: 802–10.

26. Bunn PA, Ihde DC, Foon KA. The role of recombinant interferon alfa-2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer* 1986; 57: 1689–95.
27. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 395–407.
28. Kuzel TM, Roenigk Jr HH, Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995; 13:257–63.
29. Dreno B, Claudy A, Meynadier J, et al. The treatment of 45 patients with cutaneous T-cell lymphoma with low doses of interferon-alpha 2a and etretinate. *Br J Dermatol* 1991; 125: 456–9.
30. Knobler R, Trautinger F, Radaszkiewicz T, Kokoschka EM, Micksche M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 247–52.
31. Duvic M, Lemak NA, Redman JR, et al. Combined modality therapy for cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1022–9.
32. Zachariae H, Grunnet E, Thestrup-Pederson K, et al. Oral retinoid in combination with bleomycin, cyclophosphamide, prednisone and transfer factor in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 162–4.
33. Warrell Jr RP, Coonley CJ, Kempin SJ, Myskowski P, Safai B, Itri LM. Isotretinoin in cutaneous T cell lymphoma. *Lancet* 1983; 2: 629.
34. Neely SM, Mehlmauer M, Feinstein DI. The effect of isotretinoin in six patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Intern Med* 1987; 147: 529–31.
35. Kessler JF, Jones SE, Levine N, Lynch PJ, Booth AR, Myskens FL Jr. Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Arch Dermatol* 1987; 123: 201–4.
36. Fitzpatrick JE, Mellette JR. Treatment of mycosis fungoides with isotretinoin. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 626–9.
37. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Oral retinoids in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 232–6.
38. Thomsen K, Molin L, Volden G, Lang Wantzin G, Hellbe L. 13-cis-retinoic acid effective in mycosis fungoides. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 563–6.
39. Kessler JF, Jones SE, Levine N, Lynch PJ, Booth AR, Meyskens FL. Isotretinoin and cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 232–6.
40. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon alpha-2a plus acitretin versus interferon alpha-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998; 92: 3578–81.
41. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 801–15.
42. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2003; 137: 649–52.
43. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2456–71.

44. Prince HM, McCormack C, Ryan G, et al. Bexarotene capsules and gel for previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma: results of the Australian patients treated on phase II trials. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 91–7.
45. Jones GW, Tadros A, Hodson DI, Rosenthal D, Roberts J, Thorson B. Prognosis with newly diagnosed mycosis fungoides after total skin electron radiation of 30 or 35Gy. *Int J Rad Oncol* 1994; 28: 839–45.
46. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, et al. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Rad Oncol* 1997; 38: 1027–35.
47. Lo TC, Salzman FA, Costey GE, Wright KA. Megavolt electron irradiation for localized mycosis fungoides. *Acta Radiol Oncol* 1981; 20: 71–4.
48. Hoppe RT, Wood GS, Abel EA. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: pathology, staging and treatment. *Curr Prob Cancer* 1990; 14: 293–371.
49. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage 1A cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 109–15.
50. Quiros PA, Kacinski BM, Wilson LD. Extent of skin involvement as a prognostic indicator of disease free and overall survival of patients with T3 cutaneous T-cell lymphoma treated with total skin electron beam radiation therapy. *Cancer* 1996; 77: 1912–7.
51. Wilson LD, Cooper DL, Goodrich AL, et al. Impact of non-CTCL dermatologic diagnoses and adjuvant therapies on cutaneous T-cell lymphoma patients treated with total skin electron beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 829–37.
52. Reddy S, Parker CM, Shidnia H, et al. Total skin electron beam radiation therapy for mycosis fungoides. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 119–24.
53. Jones GW, Rosenthal D, Wilson LD. Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Cancer* 1999; 85: 1985–95.
54. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999; 135: 26–32.
55. Cotter GW, Baglan RJ, Wasserman TH, Mill W. Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides — a dose response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1477–80.
56. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 951–8.
57. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrow wband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 191–7.
58. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1377–80.
59. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, et al. Ultraviolet A1 (340–400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 47–50.
60. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 395–407.
61. Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 1057–76.
62. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 626–31.

63. Rosen ST, Foss FM. Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 5: 1109–16.
64. Bunn Jr PA, Hoffman SJ, Norris D, Golitz LE, Aeling JL. Systemic therapy of cutaneous Tcell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Ann Intern Med* 1994; 121: 592–602.
65. Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1996; 87: 906–11.
66. Matutes ME, Deardon C, MacLennan K, Catovsky D. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2588–93.
67. Wollina U, Graefe T, Karte K. Treatment of relapsing and recalcitrant cutaneous T-cell lymphoma with pegylated liposomal doxorubicin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 40–6.
68. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous Tcell lymphoma: Experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2603–6.
69. Saven A, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E, Piro LD. 2-chlorodeoxyadenosine: an active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1992; 80: 587–92.
70. Wollina U, Graefe T, Kaatz M. Pegylated doxorubicin for primary cutaneous T-cell lymphoma: a report on ten patients with follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 128–4.
71. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 376–88.
72. Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. No significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1001–5.
73. Roenigk HHJ, Kuzel TM, Skoutelis AP, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon 2 alpha in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1990; 95 (suppl 6): 198S–205S.
74. Prince HM, Seymour JF, Ryan G, McCormack C. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 149–50.
75. Rook AH, Wood GS, Yoo EK, et al. Interleukin-12 therapy of cutaneous T-cell lymphoma induces lesion regression and cytotoxic T-cell responses. *Blood* 1999; 94: 902–8.
76. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003; 4: 250–6.
77. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase II study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, Campath-1H) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003; In Press.
78. Cooper DL, Braverman IM, Sarris AH, et al. Cyclosporine treatment of refractory T-cell lymphomas. *Cancer* 1993; 71: 2335–41.
79. Koh HK, Davis BE, Meola T. Extracorporeal photopheresis for the treatment of 34 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Invest Dermatol* 1994; 102: 567 (Abstract).
80. Duvic M, Hester JP, Lemak A. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 573–9.
81. Russell-Jones R, Fraser-Andrews EA, Spittle M, Whittaker SJ. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome [letter]. *Lancet* 1997; 350: 886.
82. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: inconsistent data underline the need for randomised studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 16–21.
83. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ, et al. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001; 98: 1298–301.

84. Stevens SR, Baron ED, Masten S, Cooper KD. Circulating CD4+CD7- Lymphocyte Burden and Rapidity of Response: Predictors of Outcome in the Treatment of Sezary Syndrome and Erythrodermic Mycosis Fungoides With Extracorporeal Photopheresis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1347–50.
85. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 946–57.
86. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 935–45.
87. Heald P, Rook A, Perez M, et al. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 427–33.
88. Heald PW, Perez MI, Christensen I, Dobbs N, McKiernan G, Edelson R. Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: the Yale-New Haven Hospital experience. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 629–38.
89. Koh HK, Charif M, Weinstock MA. Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 943–60.
90. Schechter GP, Sausville EA, Fischmann AB, et al. Evaluation of circulating malignant cells provides prognostic information in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1987; 69: 841–9.
91. Wieselthier JS, Koh HK. Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 381–401.
92. Edelson R, Berger C, Gasparro FJB, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316: 297–303.
93. Vonderheid EC, Zhang Q, Lessin SR, et al. Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 207–20.
94. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker SJ. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 117–21.
95. Fiorani C, Vinci G, Sacchi S, Bonaccorsi G, Artusi T. Primary systemic anaplastic large-cell lymphoma (CD30+): advances in biology and current therapeutic approaches. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 29–37.
96. Bekkenk MW, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95: 3653–61.
97. Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F. Primary and secondary Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphoma. *Am J Pathol* 1989; 135: 1169–73.
98. Karp DL, Horn TD. Lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 379–95.
99. Christensen HK, Thomsen K, Vejlsgaard GL. Lymphomatoid papulosis: a follow-up study of 41 patients. *Semin Dermatol* 1994; 13: 197–201.
100. el Azhary RA, Gibson LE, Kurtin PJ, Pittelkow MR, Muller SA. Lymphomatoid papulosis: a clinical and histopathologic review of 53 cases with leukocyte immunophenotyping, DNA flow cytometry, and T-cell receptor gene rearrangement studies. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 210–8.
101. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003; 102: 2213–9.
102. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92: 76–82.

103. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998; 9: 849–55.
104. Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 2002; 13: 140–9.
105. Salhany KE, Macon WR, Choi JK, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 881–93.
106. Prince HM, Yap LM, Blum R, McCormack C. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 8–12.
107. Sarris AH, Braunschweig I, Medeiros LJ, et al. Primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma of Ann Arbor stage I: preferential cutaneous relapses but high cure rate with doxorubicinbased therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 398–405.
108. Burg G, Kempf W, Haeffner AC. Cutaneous lymphomas. *Curr Probl Dermatol* 1997; 9: 137–204.
109. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000; 89: 1835–44.
110. Kennedy GA, Blum R, McCormack C, Prince HM. Treatment of primary cutaneous follicular centre lymphoma with rituximab: a report of 2 cases. *Austral J Dermatol* 2004; 45: 34–7.
111. Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OWM, Noordijk EM, Willemze R. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 549–55.
112. Cerroni L, Arzberger E, Putz B, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood* 2000; 95: 3922–8.
113. Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts M-L, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2471–8.
114. Kerl H, Cerroni L. Primary B-cell lymphomas of the skin. *Ann Oncol* 1997; 8 Suppl 2: 29–32.
115. Willemze R, Meijer CJLM. Commentary on 'Cutaneous manifestations of lymphoma: a guide based on the WHO classification'. *Clin Lymph* 2001; 2: 101–2.
116. Jaffe ES, Sander CA, Flaig MJ. Cutaneous lymphomas: a proposal for a unified approach to classification using the R.E.A.L./WHO classification. *Ann Oncol* 2000; 11 (Suppl 1): S17–S21.
117. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103: 3662–8.
118. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002; 99: 800–5.
119. Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJLM, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3602–10.
120. Yap LM, Blum R, Foley P, et al. Clinical study of primary cutaneous B-cell lymphoma using both the European Organization for Research and Treatment of Cancer and World Health Organization classifications. *Austral J Dermatol* 2003; 44: 110–5.
121. Smith B, Glusac E, McNiff J, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004; 15: 634–9.

122. Zinzani PL, Magagnoli M, Ascani S, et al. Nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: clinical and therapeutic features of 24 localized patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 883–6.
123. Slater DN. Marginal zone lymphoma of skin. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 739–40.
124. Duncan LM, LeBoit PE. Are primary cutaneous immunocytoma and marginal zone lymphoma the same disease? *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1368–72.
125. Cerroni L, Signoretti S, Hofler G, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1307–15.
126. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 10: 3768-85.



## РОЗДІЛ 19 ПЕРВИННА ЛІМФОМА МОЗКУ

### 19.1 Вступ

Первинна лімфома мозку (ПЛМ) це лімфома з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) без даних за наявність системного захворювання. Це рідкий тип лімфоми, проте спостерігається тенденція до зростання частоти даного виду захворювання у імунокомпетентних пацієнтів.<sup>1</sup> Не проведено великих рандомізованих досліджень, які б вказали точний підхід до лікування цього захворювання. Усі рекомендації мають

III рівень доказовості. Об'єктивна відповідь на терапію, як правило, досягається і може триматися довго, проте захворювання часто рецидивує навіть через багато років після встановлення діагнозу.

Лікування таких пацієнтів необхідно проводити у високоспеціалізованих центрах з можливістю мультидисциплінарного спостереження.

### 19.2 Стадіювання

Відсутній чіткий алгоритм стадіювання. Як мінімум, пацієнти вимагають проведення КТ та МРТ головного мозку. Додаткові дослідження включають: обстеження офтальмолога, дослідження спинномозкової рідини та системне стадіювання, включаючи біопсію кісткового мозку та КТ грудної та черевної порожнини.<sup>2</sup> Аналіз на ВІЛ необхідно проводити у групах ризику.

### 19.3 Загальні коментарі до лікування

Не проведено рандомізованих досліджень, які вивчають найбільш ефективний підхід до лікування, і немає стандартної терапії даного типу ліфом. Більшість центрів використовують тільки хіміотерапію або хіміопроменеву терапію.

### 19.4 Хірургічний метод

Усі пацієнти вимагають біопсії пухлини, проте агресивне хірургічне висічення не впливає на виживаність і не показано.<sup>3</sup>

Настанова – ПЛМ – біопсія	Рівень доказовості	Посилання
Пацієнти з передбачуваною лімфомою ЦНС вимагають лише біопсії, а не резекції.	III	3

### 19.5 Променева терапія

Променева терапія головного мозку покращує виживаність пацієнтів.<sup>1</sup> Ескалація дози та нестандартне фракціонування не дають додаткового покращення виживаності.<sup>4</sup> Променева терапія має бути сальвадж-підходом у пацієнтів, яким раніше проведена хіміотерапія.

### 19.6 Хіміотерапія

Додавання хіміотерапії значно покращує виживаність порівняно з променевою терапією. Високий рівень безпосередньої відповіді може бути досягнутий, проте вимагає використання препаратів, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Це може включати метотрексат в монорежимі, інтратекальну терапію, комбінацію системної та інтратекальної терапії, хіміопроменеву терапію.<sup>1, 5-10</sup>

Настанова – ПЛМ – хіміотерапія	Рівень доказовості	Посилання
Лікування пацієнтам з ПЛМ може проводитися з застосуванням хіміотерапії або хіміопроменевої терапії.	III	1, 5–10

**Коментарі робочої групи:**

Є дані деяких досліджень [38, 39, 40] щодо ефективності лікування пацієнтів з ПЛМ схемами поліхіміотерапії: MVP, R-MVP, а також монотерапія темозоломідом. Водночас, щодо можливості застосування цих рекомендацій в Україні необхідно зауважити, що у лікарського засобу темозоломід в Інструкції для медичного застосування відсутні показання до застосування ПЛМ, і призначення темозоломіду при лікуванні пацієнтів з ПЛМ не відповідає положенням статті 9 Закону України «Про лікарські засоби».

**19.7 Токсичність**

Як хіміо- так і променева терапія асоціюється з когнітивним дефіцитом, особливо коли після внутрішньовенного або інтратекального введення метотрексату проводиться променева терапія.<sup>8</sup> Метотрексат в монорежимі добре переноситься у пацієнтів похилого віку.<sup>7</sup>

**Коментар робочої групи:**

Робочою групою на підставі даних деяких досліджень [22, 23] розроблено «Принципову схему визначення тактики терапії ПЛЦНС (в залежності від загального стану пацієнту (шкала Карновського) та функції нирок (кліренс креатиніну)», наведену в додатку 4.

**19.8 Список літератури**

1. Rosenthal MA. Cerebral Lymphoma. In: Kaye A, Laws E (eds.) Brain tumours. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001.
2. O'Neill BP, Dinapoli RP, Kurtin PJ, Habermann TM. Occult systemic non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in patients initially diagnosed as primary central nervous system lymphoma (PCNSL): how much staging is enough? J Neurooncol 1995; 25: 67–71.
3. Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. J Neurosurg 1986; 65: 600–7.
4. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 9–17.
5. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. J Clin Oncol 1998; 16: 864–71.
6. Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. J Clin Oncol 2002; 20: 231–6.
7. Ng S, Rosenthal MA, Ashley D, Cher L. High-dose methotrexate for primary CNS lymphoma in the elderly. Neuro-oncol 2000; 2: 40–4.
8. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol 2000; 18: 3144–50.
9. Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, et al. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. J Clin Oncol 1991; 9: 1580–90.
10. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93–10. J Clin Oncol 2002; 20: 4643–8.

## РОЗДІЛ 20 ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ

### 20.1 Вступ

Паліативне лікування призначається на основі рішення пацієнта при неефективності лікування та неможливості його інтенсифікувати. Нещодавно один із австралійських письменників стверджував, що онкогематологи зневажливо ставляться до лікування помираючих хворих.<sup>1,2</sup> Звичайно, останній великий з'їзд з приводу лімфом не обговорював цього питання.<sup>3</sup>

Можливо, існують певні причини, чому гематологи, які лікують пацієнтів з лімфомами та подібні захворюваннями, не використовують паліативне лікування, як в домашніх умовах так і в умовах стаціонару, в тій самій мірі як онкологи які займаються лікуванням солідних пухлин. Прості міри, описані в даному розділі покращать якість життя пацієнтів з термінальними станами. До них відносяться такі види лікування, як хіміотерапія в монорежимі, кортикостероїди та променева терапія, котрі мають велике значення в паліативному лікуванні.

Метою цього розділу являється розгляд проблем паліативного лікування пацієнтів з лімфомами. Читач зорієнтований на Клінічні Шлях Австралійської Паліативної Допомоги настанови по загальній паліативній допомозі.<sup>4</sup> Принципи паліативної допомоги охоплюють такі симптоми, як біль, диспное, кашель надмірну секрецію та втомлюваність, а також культурні та психосоціальні питання, а також лікування ускладнень терапії. Існують докази того, що спеціалісти паліативної терапії покращують контроль над болем та іншими симптомами та підвищують якість життя хворих та їх доглядальників. Паліативне лікування повинне надаватись як найшвидше, особливо пацієнтам зі складними проблемами.<sup>4,5</sup> Бригада паліативної допомоги повинна рано залучатися до лікування пацієнтів, особливо тих, які мають комплексні проблеми.

Поширені та невиліковні лімфоми можуть протікати безсимптомно тривалий час, потребуючи мінімального лікування чи можуть взагалі не потребувати його (див. розділ 12 – індолентні лімфоми) або вони можуть бути агресивними та швидко рости. Поширені лімфоми можуть проявляти великим об'ємом пухлинної маси, що може протікати безсимптомно чи спричинити обструкцію. Обструкція частіше виникає в області жовчовивідних шляхів та верхньої порожнистої вени. Широкий спектр терапевтичних дій боротьби з пухлинними масами та їх ускладненнями, враховуючи високу чутливість її до хіміотерапії та променевої терапії, залишається відкритим для розгляду. Метою паліативного лікування являється покращення стану, а боротьба з лімфою повинна проводитись, тоді коли побічні наслідки мінімальні.

### 20.2 Кортикостероїди

Кортикостероїди мають протизапальну дію та можуть зменшувати набряки, спричинені пухлинною масою. Кортикостероїди корисні, тому що вони зменшують розмір пухлинної маси та можуть стимулювати апетит. Проте велика кількість ускладнень пов'язана з використанням кортикостероїдів, що можуть бути важко контролюваними наприклад, цукровий діабет чи проксимальна міопатія. Тому, за можливості, стероїди повинні використовуватись короткими курсами.

### 20.3 Хіміотерапія в монорежимі.

Велика кількість цитостатиків активні по відношенню до лімфом та мають низку токсичність, коли використовуються для паліативного лікування в моно режимі. До них відносяться етопозид, мітоксанторон та вінбластин. Однак, відповідь значно зменшується при повторному чи тривалому використанні їх при попередньому лікуванні. Терапія повинна бути запропонована тільки тоді коли є стабілізація захворювання чи відповідь на лікування та загальний стан пацієнта дозволяє переносити побічні ефекти.

### 20.4 Біотерапія

Наряду з очевидним використанням переливання компонентів крові для симптоматичної підтримки, використання моноклональних антитіл також може бути використане в якості паліативної терапії. Ритуксимаб – химерні мишині анти-CD20 антитіла, що мають протипухлинну дію до CD20- позитивних клітин та можуть використовуватись для досягнення паліативної відповіді у пацієнтів, що значно передліковані (див. розділ 12).

### 20.5 Променева терапія

Променева терапія навіть в невеликих дозах, є досить ефективним методом для місцевої редукції пухлинної маси та зменшення явищ компресії пухлиною. Тривалі відповіді були зареєстровані в таких низьких дозах як 2×2 Гр. Грінський повідомив про використання цього режиму в групі 48 пацієнтів з лімфомами низького ступеню злоякісності, що мали поширену стадію та попереднє лікування в об'ємі не менше 2 курсів хіміотерапії. 80% відповіли на терапію, а у 57% досягнута повна відповідь. 2-річний без рецидивний період склав 56%.<sup>6</sup> Більш високі дози до 30 Гр показані для пацієнтів з лімфомами середнього та високого ризику.

Настанова- паліативне лікування лімфом	Рівень доказовості	Посилання
Принципи лікування солідних пухлин використовуються для лікування пацієнтів з лімфомами	III, IV	1,2,4,5
Важливе значення для лікування пацієнтів, котрим неможливо проведення радикального лікування, надається хіміотерапії в монорежимі, променевої терапії та терапії моноклональними антитілами.	III, IV	3,6

### 20.6 Список літератури

1. McGrath P. Are we making progress? Not in haematology! Omega (Westport ) 2002; 45: 331-48.
2. McGrath P, Joske D. Palliative care and haematological malignancy: a case study. Aust Health Rev 2002; 25: 60-6.
3. Non-Hodgkin's Lymphoma. Mauch PM, Armitage J, et al (Eds): Lippincott, 2004.
4. Luhrs CA, Meghani S, Homel P et al. Pilot of a pathway to improve the care of imminently dying oncology inpatients in a Veterans Affairs Medical Center. J Pain Symptom Manage 2005; 29: 544-51.
5. National Breast Cancer Centre Advanced Breast Cancer Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Advanced Breast Cancer. 2001. Canberra, National Health and Medical Research Council, Commonwealth of Australia.
6. Girinsky T, Guillot-Vals D, Koscielny S et al. A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: analysis of predictive parameters of response to treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 148-55.

## РОЗДІЛ 21 УСКЛАДНЕННЯ ЛІКУВАННЯ

### 21.1 Вступ

Використання променевої чи/або хіміотерапії може бути причиною ряду гострих чи хронічних ускладнень. Ці проблеми загальні для лікування усіх пухлин в цілому. Побічні ефекти включають в себе пригнічення кісткового мозку, кардіо- та пульмонотоксичність. Детальне обговорення даних проблем виходить за рамки цього документу. Безпліддя, вторинні злоякісні пухлини, психосоціальні ускладнення лікування – основні ускладнення, що мають велике значення у молодих пацієнтів.

### 21.2 Безпліддя

Немає рандомізованих досліджень які б порівнювали частоту безпліддя після різних схем хіміотерапії лімфом. Дані, що представлені в даному розділі, базуються на описових даних, а в деяких випадках, особистих спостереженнях відомих авторів.

#### 21.2.1 Після стандартних доз хіміотерапії

##### *Лімфома Ходжкіна*

У чоловіків може відмічатись мала кількість сперматозоїдів до початку лікування.<sup>1</sup> Старі схеми МОРР (чи, в меншій мірі, МОРР-ABVD) зазвичай пов'язані з безпліддям.<sup>2</sup> Тим не менше, звичайний режим ABVD, що використовується зараз, може призвести до тимчасової олігоспермії чи нерегулярним менструаціям протягом кількох місяців,<sup>3-4</sup> але рідко, взагалі до постійного безпліддя у чоловіків чи жінок (Джозеф Коннорс: особисте спостереження: не було випадків безпліддя у 200 жінок, які отримували 2-6 курсів ABVD). Чи впливають на фертильність більш агресивні схеми, такі як BEACOPP не відомо, хоча режим містить прокарбазин, який вірогідно, може привести до безпліддя у чоловіків. Опромінення тазу рідко використовується у пацієнтів з лімфомою Ходжкіна в сучасну епоху. Якщо проводиться у молодих жінок то зазвичай проводиться оофорексія (хірургічне зміщення яєчників на серединну лінію за матку, чи високо в таз, якнайдалі від зони опромінення) чи екранування яєчників, що знижує дозу до рівня нижче того, що являється причиною безпліддя.

##### *Індолентні лімфоми*

Зазвичай використовуються різні види терапії, що включають низькі дози алкілюючих агентів (наприклад, хлорамбуцил, циклофосфамід), флударабін та терапія моноклональними антитілами. Алкілюючі агенти можуть спричинити недостатність гонад та безпліддя. Захворюваність залежить від віку, особливо у жінок (старший вік – вищий ризик безпліддя) та сумарної дози.<sup>5</sup> Азооспермія являється частою при сумарній дозі хлорамбуцилу вище 400 мг, але сперматозоїди можуть відновлюватись у деяких пацієнтів після завершення лікування.<sup>6</sup> Незворотні зародкові аплазії є наслідками дії циклофосфаміду (сумарною дозою 6-10 грамів).<sup>7</sup> В звичайних дозах циклофосфамід, вінкрисдин та преднізолон (CVP) навряд чи може викликати постійне безпліддя.<sup>8</sup>

Існує мало даних про вплив флударабіну на фертильність. В одній із доповідей у 47-річного чоловіка відзначалось значне зниження кількості сперматозоїдів на терапії. Є дані про флударабін в комбінації з іншими хіміопрепаратами.<sup>9</sup> Не існує даних для ствердження, що анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб) та анти-CD52 моноклональні антитіла (кампат) впливають на репродуктивну функцію, але не існує даних, про проведення офіційної оцінки. Не проводилась оцінка впливу на фертильність радіо-мічених анти CD20 антитіл, таких як йод 131- (тосітумаб) та ітрій 90- (ібрітумаб тіутексан).

##### *Лімфоми проміжного ступеню злоякісності*

Як не дивно, але даних про фертильність пацієнтів, що отримували звичайний СНОР (6-8 курсів з проміжками в три тижні) надзвичайно мало, не зважаючи, що це один з найбільш широко використовуваних режимів. СНОР тимчасово знижує фертильність для чоловічої та жіночої статі (строком 6-18 місяців у чоловіків), що зазвичай відновлювалась після завершення терапії (Джозеф Коннос: особисте спостереження). Безпліддя нехарактерне при звичайних кумулятивних дозах циклофосфаміду (4,5 – 6 г/м<sup>2</sup>) у курсі СНОР та за відсутності променевої терапії на тазові органи.<sup>10</sup> Через недостатню кількість опублікованих даних неможна виключити

можливість, що невеликий відсоток чоловіків має стійку азооспермію; а жінки, що відновили функції яєчників мають ризик розвитку передчасної менопаузи.<sup>11</sup> Ефекти більш інтенсивного режиму СНОР-14 невідомі (Майкл Фреундшух: особисте спостереження).

Інші схеми, які використовувались в минулому MACOP-B чи VACOP-B мало впливають на фертильність майбутньому. Схеми Нурег CVAD /AraC-MTX застосовуються при поширених лімфомах зони мантиї та переважно у чоловіків похилого віку, тобто у пацієнтів пострепродуктивного віку. (Jorge Romaguera, особисте спостереження). Використання французького протоколу (LNH-80) з дозою циклофосфаміду 6 г/м<sup>2</sup> та кількох інших хіміопрепаратів призвело до безпліддя тільки у 15% чоловіків, що були оцінені після тривалого спостереження.<sup>13</sup>

#### *Лімфоми високого ступеню злоякісності*

Більшість із них лікуються за схемами, подібними схемам лікування гострої лейкемії. Окремі публікації свідчать про тимчасовий вплив на фертильність.<sup>14</sup> CODOX-M/IVAC є агресивним режимом для лімфоми Беркіта; цікаво, що фертильність чоловіків відновлюється по завершенні лікування (Бен Мід: особисте спостереження).

#### *Загальні коментарі*

Не у всіх чоловіків, що отримували хіміотерапію відновлювалась фертильність, та якісний склад сперми.<sup>15</sup> Інші дослідження показали, що немає чітких ознак підвищення частоти вроджених аномалій у дітей, народжених від батьків чи матерів, які отримували хіміотерапію. Недавній огляд, що оцінював результати вагітності у сім'ях, де сексуально активний чоловік пережив онкологічне захворювання в дитинстві, у порівнянні з їх братами, що не мали пухлинного захворювання.<sup>17</sup> Співвідношення народження чоловіків та жінок в обох групах становило 1,0:1,03 порівняно 1,24:1,0 відповідно (p=0,016), що свідчить про тенденцію до дефіциту народження хлопчиків у сім'ях, де батько отримував хіміотерапію. Ризик збільшується при застосуванні дактиноміцину чи прокарбазину в дозах > 5 мг/м<sup>2</sup>. Інші види хіміотерапії не впливають на народжуваність та мертвонароджуваність.

#### **Ключове положення**

**Наслідки хіміотерапії повинні обговорюватись з усіма пацієнтами.**

<b>Настанова - хіміотерапія</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Не рекомендується рутинна криоконсервація сперми у чоловіків та криоконсервація ооцита у жінок, які отримували ПХТ за схемою ABVD при ЛХ та СНОР – 21 при НХЛ.	IV	3,4,10

Ці рекомендації повинні бути індивідуалізовані для пацієнтів:

- Які потребують опромінення органів тазу чи яєчок;
- З високим ступенем ризику, що можуть потребувати раннього посилення терапії та трансплантації стовбурових клітин;
- Які отримують нові схеми, СНОР-14, СНОЕР, флударабін-вмісні режими. В цих випадках можливість розвитку безпліддя повинна обговорюватись та пацієнти повинні бути проконсультовані відповідними спеціалістами.

Слід брати до уваги вплив хіміотерапії на затримку лікування цієї хвороби.

#### **21.2.2. Після високодозової хіміотерапії/трансплантації**

Існує ряд факторів, що впливають на вірогідність відновлення фертильності та статевих функцій після трансплантації. До них відносяться: стать, вік на початку лікування, характер та інтенсивність кондиціонування та ступінь реакції трансплантат проти хазяїна (РТПХ) після алотрансплантації. Далі наведено узагальнені спостереження:

Відновлення фертильності після високих доз циклофосфаміду в монорежимі, в якості терапії апластичної анемії, як правило, відбувається у чоловіків та жінок до кінця першого року після трансплантації. Хоча у жінок можливий ранній розвиток менопаузи.<sup>18</sup>

- Високі дози бусульфану – циклофосфаміду є причиною пригнічення функції яєчників не тільки у більшості жінок, але й у чоловіків, відбувається пригнічення сперматогенезу більше, ніж у половині випадків.<sup>19,20</sup> Ризик азооспермії може корелювати зі ступенем РТПХ. Відновлення сперматогенезу, як правило відбувається на другий рік після трансплантації, та може продовжує оновлюватися протягом наступних трьох років.

- Відновлення фертильності можливе у 10-20% пацієнтів, що отримували циклофосфамід – тотальне опромінення всього тіла (ТОВТ) – хоча захворюваність залежить від віку (особливо у жінок) та дози ТОВТ.<sup>19</sup> Відновлення після ТОВТ може займати від 4 до 7 років. Бракує даних про відновлення фертильності після ВЕАМ, але є інформація про можливість відновлення у представників обох статей.<sup>20</sup> Немає опублікованих даних, що після флударабін-вмісних режимів зменшується кондиціонування.

- В цілому, вагітність після трансплантації, як правило успішна, хоча збільшується ризик ускладнень, таких як передчасні пологи, мала вага немовляти при народженні у жінок що отримували ТОВТ,<sup>21</sup> можливо, через вплив на ендометрій та біометрій.

### 21.2.3 Збереження та відновлення фертильності після гонадотоксичної хіміотерапії.

#### *Чоловіки*

##### *Перед хіміотерапією*

(i) *Попередження пошкоджуючого впливу хіміотерапії на гонади:* є дані, які свідчать, що тестостерон може зменшити ризик азооспермії у чоловіків, які тривалий час отримували хіміотерапію з циклофосфамідом.<sup>22</sup> Та існують протилежні дані, що при блокаді тестостерону гонадотропін рилізінг гормоном (ГнРГ), який є антагоністом тестостерону до (чи навіть після) лікування захищає та/чи відновлює сперматогенез у гризунів.<sup>23</sup> Ці обидва підходи являються експериментальними та повинні використовуватись в рамках клінічних досліджень.

(ii) *Заготівля сперми:* рутинна практика полягає у кріоконсервації сперми до початку високодозової терапії, бажано до будь-якого впливу хіміотерапії.<sup>24</sup> Сперма може бути зібрана шляхом мастурбації чи біопсії яєчка при неможливості еякуляції. Кріоконсервація сперми повинна бути запропонована пацієнтам, наприклад з олігоспермією з подальшою інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперматозоїдів (ІЦПІС). У цьому випадку для успішного запліднення необхідна невелика кількість сперми.<sup>25</sup> Експериментальним є кріоконсервація тканини яєчка чи ізольованих зародкових клітин (розглянуто в трансплантація кісткового мозку).<sup>26</sup>

##### *Після хіміотерапії*

(I) *Фертильність:* чоловіки зі зниженою кількістю сперматозоїдів також здатні до запліднення, у 30% пацієнтів з ідіоматичним безпліддям кількістю сперматозоїдів  $1-5 \cdot 10^6$ /мл (норма  $>20 \cdot 10^6$ /мл), можуть, очікувати на народження дітей протягом 2-3 років. Один із підходів при постійній азооспермії пацієнтів після хіміотерапії, якщо кріоконсервація сперми не була проведена раніше, являється біопсія яєчка чи кріоконсервація сперми, які потім можливо використати шляхом ІЦПІС.

(II) *Гіпогонадизм:* після високодозової хіміотерапії, приблизно у 10% чоловіків, особливо старших 45-50 років, знижується рівень тестостерону та з'являються симптоми гіпогонадизму, такі як швидка втомлюваність, зниження тонуусу м'язів та лібідо.<sup>27</sup> Останні повідомлення свідчать, що при наднирниковій недостатності, не завжди знижується рівень андрогенів.<sup>28</sup> Нерідко виявляється еректильна дисфункція, що пов'язана з артеріально-кавернозною недостатністю, про що свідчить доплер УЗД.<sup>28</sup> У даних випадках можуть бути ефективними тестостерон та силденафіл.<sup>29</sup>

## **Жінки**

### *До хіміотерапії*

(I) *Попередження враження яєчників:* немає доказів, що за допомогою лікування можлива профілактика безпліддя у жінок, які отримують хіміотерапію. Існують дані про ефективність протизаплідних засобів для захисту яєчників у жінок з лімфою Ходжкіна, які отримують хіміотерапію. Більш пізні дослідження були направлені на використання агоністів ГнРГ,<sup>26,30</sup> які оцінювались у тривалих клінічних дослідженнях (Кейт Стерн: особисті спостереження). Теоретично пригнічення функції яєчників виникає через пригнічення секреції гіпофізом гонадотропінів. Сумнівним є те, що хіміопроменева терапія безпосередньо руйнує первинну кількість фолікулів (що не вступили в цикл), незалежно від рівня гонадотропіну, про що свідчать нові дані досліджень на тваринах.<sup>11</sup>

(II) *Відновлення ооцитів:*<sup>26</sup> варіанти, включають в себе:

- Шляхом стимуляції ооцитів та їх естракорпорального запліднення отримують ембріон, який кріоконсервують, після завершення лікування, за бажанням пацієнтки та при відсутності протипоказів, проводиться його розмороження та трансплантація.<sup>31</sup>

Це неможливо у дітей. Вірогідність вагітності 15-20% після трансплантації життєздатного ембріону.

- Після вилучення ооцитів перед пересадкою, кріоконсервації, відтавання і подальшого запліднення спермою відбувається перенесення ембріонів.

Це менш успішно, ніж кріоконсервація ембріонів у зв'язку з низькою виживаністю ооцитів після заморожування і відтавання. Також існують ризики хромосомних втрат та аномалій.<sup>11</sup>

- Кріоконсервація яєчника з подальшою реімплантацією тканини інтактного яєчника чи стимуляція дозрівання ооцитів з подальшим заплідненням в пробірці та пересадкою ембріона після трансплантації.

Деякі центри пропонують кріоконсервувати маленькі шматочки тканини яєчника, які отримуються лапароскопічно до пересадки. Однією із переваг цієї процедури є швидкий забір матеріалу без невиправданих затримок початку лікування. Досі не доведено, що у дорослих завдяки можливе відновлення фертильності цим методом, хоча ініційовані попередні дослідження.<sup>32,33</sup> Є обмежені дані відносно безпосереднього втягнення в патологічний процес яєчників при лімфомі. Вірогідність ураження яєчників при ЛХ надзвичайно мала<sup>11</sup>, проте дані аутопсій свідчать, що даний факт не є надзвичайно рідкісним (зустрічається переважно у хворих з дисемованою лімфою).<sup>34</sup> Крім того, при використанні моделі лімфоми у мишей, дослідники показали, що трансмісія лімфоми для підсадки реципієнту може мати місце завдяки кріоконсервованим зразкам тканини яєчників взятих від донора з лімфою.<sup>35</sup>

### *Після хіміотерапії*

(I) *Народжувальність:* при відсутності ооцитів проводиться екстракорпоральне запліднення, використовуючи ооцит донора та сперму партнера.<sup>36</sup>

(II) *Гіпогонадізм:* супроводжується такими симптомами як приливи, пітливість та сухість слизових піхви, недостатність естрогену сприяє втраті мінеральної щільності кісток, що часто виникає після трансплантації, особливо в перші 6 місяців.<sup>37</sup> Жінки в постменопаузі потребують коротко- чи середньострокової замісної гормональної терапії (ЗГТ), молоді жінки, що потенціально можуть, відновити фертильність, отримують оральні контрацептиви до 40 років, а потім ЗГТ до 50 років, середній вік спонтанної менопаули. ЗГТ має позитивний вплив на щільність кісткової тканини.<sup>38</sup> Часто використовується вагінальний крем з естрогеном для забезпечення адекватної естрогенізації. Деякі пацієнтки мають низький рівень тестостерону та постійні проблеми з втратою статевого потягу, не дивлячись на адекватну естрогенопрофілактику. Вони можуть отримати ефект від андрогенів замісної терапії в формі трансдермальних мазей з тестостероном.<sup>39</sup>

#### **21.2.4 Сексуальна активність та вагітність в ранній строк після хіміотерапії.**



Є кілька даних літератури для рекомендацій цього розділу. Дослідження на мишах показало, що циклофосфамід зберігається більш триваліший час в спермі ніж в сироватці крові та негативно впливає на запліднення.<sup>40</sup> Дані про цитотоксичний вплив на вагінальні виділення відсутні.

Хромосомні та аутосомні анеуплоїдії викликані впливом хіміотерапії значно зменшуються через 90 днів,<sup>41</sup> це основане на тримісячному періоді для повного циклу сперматогенезу, використання протизаплідних засобів рекомендується протягом 6 місяців після завершення хіміотерапії, для зниження ризику передачі цих дефектів.

#### **Ключові положення**

Пацієнти, що отримували високі дози хіміотерапії перед трансплантацією рекомендується:

(a) До пересадки: консультація гінеколога-ендокринолога (андролога). Жінкам повинні бути попереджені про можливість розвитку передчасної менопаузи у результаті хіміотерапії, інші ранні та довгострокові наслідки. Безперервне використання протизаплідних засобів, на час хіміотерапії не є необґрунтованим, але не є доведеним фактом. Повинні розглядатись призначення агоністів чи антагоністів ГнРГ.

(б) Після трансплантації:

Жінки:

(i) в менопаузі слід розглядати питання ЗГТ

(ii) регулярний нагляд за статевими функціями

(iii) регулярний нагляд гінеколога (особливо пацієнок, що отримували трансплантацію, контроль рівня естрогену, контроль інфекцій), цитологічне дослідження шийки матки, для тих пацієнок, що отримують ЗГТ - мамографія

(iv) контроль мінеральної щільності кісток, особливо у жінок, які не отримують ЗГТ та мають інші фактори ризику остеопорозу

(v) контроль рівню тестостерону, повинен проводитись у пацієнок з симптомами андогенодефіциту.

Чоловіки

(i) Регулярне спостереження за функцією гонад після трансплантації

(ii) Контроль за лібідом та еректильною дисфункцією, а саме:

(a) Замісна терапія тестостероном, при низькому рівні тестостерону чи симптоматична терапія

(b) Сілденафіл при еректильній дисфункції при відсутності протипоказань.

Настанова - поради пацієнтам	Рівень доказовості	Посилання
Протягом періоду хіміотерапії, статеві функції можуть не порушуватись. Однак, потрібно використовувати засоби контрацепції (презервативи) протягом 48 годин після хіміотерапії для запобігання цитотоксичного впливу щодо партнера.	IV	41
Кріоконсервація сперми повинна проводитись чоловікам, які отримують високотоксичні курси ПХТ та планують дітей в майбутньому.	IV	24,25

Жінки до початку лікування повинні бути проінформовані про можливі порушення фертильності та/або раннє настання менопаузи, та при необхідності бути проконсультовані суміжними спеціалістами (гінекологом - ендокринологом).	IV	11,31 – 33
Для чоловіків, що отримували курси ПХТ, зачаття дитини рекомендовано не раніше 3 місяців після завершення лікування.	IV	41

## 21.3 Вторинні пухлини після терапії

### 21.3.1 Вступ

Досягнення значних успіхів в лікуванні злоякісних лімфом та тривалі ремісії призвели до нових ризиків.

Вторинні злоякісні пухлини складають основну причину смерті у хворих на ЛХ<sup>42</sup>, та є найсерйознішим ускладненням терапії. Тривале спостереження демонструє підвищений ризик мієлодисплазії та лейкемії в пацієнтів, що отримували хіміотерапію та у пацієнтів з солідними пухлинами, у яких лікування включало променеви терапію.<sup>43</sup> Вплив хіміотерапії на виникнення солідних пухлин є менш зрозумілим.<sup>44</sup>

Було доведено, що ризик розвитку лейкемії та лімфом, які з'являються частіше протягом першого десятиліття після завершення лікування, та зменшується протягом другого десятиліття.<sup>45</sup> Навпаки, ризик розвитку солідних пухлин продовжує збільшуватись з часом, та є високим у пацієнтів які прожили більше 15 років. Солідні пухлини реєструються через 20 та більше років після завершення лікування.<sup>45,46</sup>

Оцінка ризику появи вторинних пухлин проводиться в порівнянні захворюваності в великих базах даних зі звичайною популяцією. Ці дослідження охоплюють десятиріччя, за цей час підходи до терапії суттєво змінилися. При інтерпретації результатів слід враховувати неоднорідність типу та лікування захворювань.

Ризик розвитку вторинної пухлини, здається, вище у пацієнтів з ЛХ,<sup>47</sup> ніж у пацієнтів з іншими злоякісними захворюваннями. (Табл. 21.1) Це свідчить, що фактори пов'язані з захворюваністю можуть впливати на розвиток вторинних пухлин у пацієнтів з ЛХ.

**Таблиця 21.1 Ризик розвитку вторинної пухлини у пацієнтів з пролікованою первинною пухлиною**

Первинна пухлина	Ризик
Лімфома Ходжкіна	2 – 4
Неходжкінська злоякісна лімфома	1,2 – 1,4
Хронічний лімфо лейкоз	-1,3
Рак яєчника	1,2
Рак шийки матки	-1,4
Рак яєчка	-5,0
Колоректальний рак	1,0
Рак грудної залози	1,3

Згідно даних: Holland, Blast & Morton.<sup>47</sup>

### 21.3.2 Вторинні гематологічні злоякісні новоутворення

#### *Після лікування лімфоми Ходжкіна*

Гостра нелімфобластна лейкемія (ГНЛЛ) є основною вторинною лейкемією. Темпи приросту вторинної лейкемії показують значне прискорення ризику ГНЛЛ після лікування, та значне зниження після 10 років. Променева терапія скоріше, грає лише незначну роль в прискоренні розвитку вторинних лейкемій.<sup>48</sup> Схеми, що містять ломусти<sup>49</sup> та хлорамбуцил<sup>50</sup> були пов'язані з більш високим ризиком розвитку ГНЛЛ ніж АВVD.<sup>48</sup> Виникнення ГНЛЛ при застосуванні нових схем, таких як АВVD при 15-річному спостереженні склало 0,7% , що є рівним до даних при використанні лише променевої терапії.<sup>51</sup> З використанням ВЕАСОРР (еск.) пов'язаний підвищений ризик ГМЛ/МДС протягом 5 - років порівняно з СОРР-АВVD (2,5% проти 0,4% відповідно  $p=0,03$ ).<sup>52</sup>

У великій вибірці хворих 1984 року, що отримували лікування протягом 20 - років різними схемами МОРР, АВVD, СОРР/АВV , виявлено зростання<sup>53</sup> ризику розвитку лімфоми в 21,5 разів вищий від контрольної групи. Про деякі випадки вторинних пухлин повідомляють через десятки років.

#### *Після лікування неходжкінської лімфоми.*

Огляд більше 29000<sup>54</sup> пацієнтів з 1973 по 1987 роки показав, загальне підвищення ризику розвитку вторинної пухлини по відношенню до загальної популяції, що складає 1,77 на 10 років. Ризик виникнення лейкемії після лімфоми різних гістологічних типів також збільшується.<sup>55</sup> Застосування ломустину та його похідних асоціюється з найвищим ризиком, а циклофосфаміду з значним ризиком лейкемій, що є статистично значимо. ПТ в даній когорті не впливає на зростання ризику розвитку вторинної лейкемії.

Інша група складалась<sup>56</sup> з понад 6000 пацієнтів з лімфоною, які прожили більше 2 років після встановлення діагнозу. Ризик розвитку лейкемії по відношенню з загальною популяцією у цій групі склав 4,83. Серед пацієнтів з 15-річною виживаністю співвідношення склало 1,37 для вторинних солідних пухлин (всіх видів), та значно підвищений ризик у пацієнтів з лімфоною Ходжкіна (співвідношення склало 25).

### 21.3.3 Вторинні солідні пухлини

#### *Променева терапія*

Ризик розвитку вторинних солідних пухлин беззаперечно пов'язаний з променевою терапією, внесок хіміотерапії більш варіабельний.<sup>53</sup> Відносне співвідношення ризику для солідних пухлин, значно менше ніж для лейкемій, але абсолютне число випадків вище 50% вторинних злоякісних утворень в більшості описаних досліджень та до 90% в одній групі.<sup>53</sup> У пацієнтів, що отримували лікування в молодому віці ризик розвитку вторинного раку найбільший. У дітей, що отримували лікування до 10 років в 14 разів вище ніж в загальній популяції,<sup>43</sup> особливо при променевої терапії на залучені ділянки.<sup>43,57,58</sup>

Рак грудної залози та щитоподібної залози є найпоширенішими серед вторинних злоякісних новоутворень у пацієнтів, що отримували опромінення, далі - кісткова та сполучна тканини, шкіра, шлунково-кишковий тракт, головний мозок.<sup>43, 59</sup>

Підвищений ризик зберігається протягом більше 20 років, збільшення ризику для розвитку раку грудної залози, щитоподібної залози, та кісток протягом 10 років; підвищений ризик розвитку раку шийки матки та пухлин шлунково-кишкового тракту з'являється протягом другого десятиліття періоду спостереження.<sup>43</sup>

#### *Рак грудної залози.*

Вплив віку при опроміненні на ризик розвитку вторинного раку грудної залози найбільший у пацієток, що отримували лікування лімфоми Ходжкіна. В групі від 10 до 19 років, на час опромінення, ризик найбільший (в 39 разів вище, ніж в загальної популяції).<sup>43,60,61</sup> Число жінок віком від 30 і старше на момент опромінення підвищений ризик не відзначався.<sup>61</sup> Клінічні та патологічні особливості послідовно повідомлялись у дослідженні раку грудної залози у пацієток, що отримували лікування з приводу лімфоми Ходжкіна. Латентний період у групи до

15 років у 95% склав 10 років. Двосторонній рак грудної залози також спостерігався частіше ніж, у загальної популяції.<sup>60,62,63</sup>

#### **Рак щитовидної залози**

Після опромінення при лімфомі Ходжкіна чи неходжкінських лімфомах та ряду інших дитячих онкологічних захворювань існує підвищений ризик розвитку раку щитовидної залози.<sup>43,44,53,59,64,65</sup> Хоча щитовидна залоза у дітей дуже чутлива до канцерогенного впливу променевої терапії, в японських повідомленнях відзначена особлива канцерогенна дія променевої терапії у виникненні раку щитовидної залози у дорослих.<sup>64</sup>

Рак щитовидної залози ініційований применевою терапією з'явилися через 5-10 років після опромінення. Однак найбільший ризик виявлено після 15-20 років, та вірогідно, зберігається протягом всього життя.<sup>46</sup>

Напоширенішою формою раку щитовидної залози, що обумовлений променевою терапією є папілярний рак. Чітких особливостей післяпроменевого раку щитовидної залози не відзначається.<sup>46</sup>

Використання скринінгу у таких пацієнтів є дискусабельним питанням. Тим не менше УЗД може використовуватись в якості неінвазивного методу скринінгу порушень щитовидної залози.<sup>66</sup>

#### **Роль хіміотерапії**

В той час як зв'язок розвитку вторинних пухлин з хіміотерапією є менш визначеним, визначення ролі хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією було вивчено у кількох дослідженнях. Специфічний огляд розвитку вторинного раку сечового міхура як вторинного злоякісного утворення<sup>67</sup> демонструє дозозалежний зв'язок між використанням циклофосфаміду та розвитком даного патологічного процесу (Табл.21.2). ПТ не впливає на збільшення ризику розвитку раку сечового міхура в даному дослідженні.

**Таблиця 21.2 Відносний ризик розвитку раку сечового міхура при збільшенні дози циклофосфаміду**

Доза циклофосфаміду (за час лікування)	Відносний ризик раку сечового міхура
< 20 гр	В 2,4 рази вищий
20-49 гр	В 6 разів вищий
>50 гр	В 14,5 разів вищий

#### **Висновки**

Існує достатньо доказів, які свідчать про ризик розвитку вторинної пухлини після лікування лімфому Ходжкіна та неходжкінської лімфому. При тривалому спостереженні, у близько 10% пацієнтів розвивається вторинна пухлина, найчастіше ГНЛЛ, рак грудної залози та щитоподібної залози. Зміна схеми хіміотерапії та зони опромінення може привести до зміни частоти розвитку вторинної пухлини при сучасному лікуванні. Більш інтенсивні режими з використанням променевої та хіміотерапії можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком. Мустарген наприклад, підвищує ризик розвитку вторинної пухлини, як і деякі інші препарати. Стать, вік на час встановлення захворювання також впливають на ризик розвитку цих ускладнень. Лікування за сучасними протоколами впливає на розвиток вторинних неоплазій: гематологічних – до 10 років, солідних – більше 10 років.

Настанова - поради для пацієнтів	Рівень доказовості	Посилання
Пацієнти повинні бути проінформовані про підвищений ризик виникнення вторинної пухлини, після завершення лікування первинної.	IV	42 – 46
Пацієнти повинні бути проінформовані про підвищений ризик виникнення вторинної пухлини при палінні, недотримання дієти та підвищеним впливом інсоляції, особливо, легень, шкіри, грудної залози, шлунково–кишкового тракту та шийки матки.	IV	55
<p>Безперервне спостереження за ризиком розвитку вторинного раку є доцільним.</p> <p>План ведення повинен бути організований для спостереження по відношенню до кожного окремого пацієнта, з хворим, з його сім'єю та лікарем загальної практики.</p>	IV	42 – 46

#### Ключові положення

- Більш інтенсивна хіміотерапія та променева терапія підвищує ризик розвитку вторинної пухлини
- Всі пацієнти після лікування повинні обстежуватись не менше 1 разу на рік
- У жінок молодше 30 років з мантийним опроміненням, рутинними обстеженнями є: щорічна мамографія протягом 7-8 років після лікування, окрім регулярного самоогляду і фізикального огляду кожні 6 міс. Подальші зміни моніторуються шляхом УЗД та проведенням біопсії.<sup>49, 53, 68 – 70</sup>
- Безпечність замісної гормонотерапії у жінок в постменопаузі, що отримували мантийне опромінення залишається невизначеною. Існують докази того, що зниження рівня естрогену зменшує ризик розвитку раку грудної залози.<sup>53, 68, 70</sup>
- Роль скринінгових тестів на рак щитоподібної залози у пацієнтів, що отримували опромінення на голову, шию та грудну стінку залишається невизначеною. УЗД та фізикальний огляд може бути проведений з відповідним інтервалом, наприклад через 1 рік після завершення терапії, потім кожних 3 роки протягом 10 років після лікування, а також щорічне УЗД щитовидної залози. Враховуючи велику частоту цих ускладнень в дитячому віці після ПТ, важливим може бути скринінг цієї популяції.

#### 21.4 Психосоціальні ефекти лікування лімфоми

Якість життя при довгостроковому спостереженні може бути оцінена за гострими чи хронічними ускладненнями хіміотерапії та променевої терапії. Крім цього існує цілий ряд психосоціальних проблем внаслідок впливу загрозливої для життя хворобою,

труднощами лікування та супутньої соціальної дезорганізації. Є декілька досліджень, адекватно вирішуючих ці питання. Більшість досліджень включають пацієнтів з різними діагнозами, у тому числі з солідними пухлинами, а багато з них вивчають лише ранній період після лікування, а не довгострокове коригування виникаючих проблем. Раніше проведені дослідження мають менше значення через поліпшення лікування. Деякі комплексні дослідження проводились у хворих з лімфомаю Ходжкіна та раку у дітей, але не оцінювались пацієнти з неходжкінськими лімфомами. Дослідження здатності виживання для отримання страхування та працевлаштування були проведені в Сполучених Штатах і Європі, але не можуть бути безпосередньо порівняні з можливостями і стандартами існуючими в даний час в Австралії.

#### 21.4.1 Якість життя пов'язана зі здоров'ям

Якість життя у пацієнтів після лікування лімфоми мало вивчена. Дослідження дорослих пацієнтів з лімфомою Ходжкіна порівняно з контрольною групою, показало, що загальний стан не відновився до задовільного у 37% випадків.<sup>71</sup> Крім того, в більшості були фізичні порушення та хронічна втома.<sup>72</sup> Додатково, спостерігалось значно більше обмежень у активній діяльності та нижчий загальний рівень здоров'я протягом 10-18 років після завершення лікування.<sup>73</sup> Хоч системно і не вивчено, фізичні обмеження, такі як втома та задишка, які мають вплив на глобальну якість життя, можуть виявлятися з однаковою частотою у хворих з лімфомою, у порівнянні з ЛХ, у яких безпліддя і рання менопауза були більш поширеними і де статеві порушення могли сприяти погіршенню симптоматики. Пов'язана зі здоров'ям якість життя у хворих на лімфому протягом одного року після аутологічної трансплантації стовбурових клітин мало чим відрізнявся від тих, хто отримував комбіновану хіміотерапію.<sup>74</sup> Встановлено підвищений рівень втоми у групи пацієнтів, яким було проведено аутологічну трансплантацію у зв'язку зі статевими порушеннями.<sup>75</sup> Вплив на якість життя довгострокових ініційованих лікуванням ускладнень, таких як остеопороз, не вивчався. Ефекти профілактики та лікування ураження ЦНС також не вивчались.

#### 21.4.2 Психологічні ускладнення

##### *Ранні психологічні ускладнення*

Наявність тривоги та депресії оцінювались проспективно у пацієнтів хворих на лімфому та показано, що вони є найпоширенішими на момент встановлення діагнозу та можуть виникати повторно.<sup>76</sup> Немає ніяких досліджень, що стосуються впливу побічної дії від лікування на психологічний стан та якість життя пацієнтів з лімфомою. В дослідженні<sup>76</sup> дійшли до висновку, що алопеція, мукозит та зміна смаку сприяють розвитку психічних розладів. Немає досліджень, що оцінювали б вплив побічної дії від лікування на довгострокове психологічне здоров'я пацієнтів.

##### *Психологічний стрес та адаптація*

В порівняльному дослідженні підлітків та дорослих з ЛХ в середньому через 2 роки після завершення лікування з контрольною групою, показало що виявлені психологічні дисфункції такі ж, як і у контрольної групи, але більшість пацієнтів повідомили про підвищену роздратованість.<sup>77</sup> Автори дослідження повідомляють, що заперечення є основним механізмом вирішення проблем та у деяких пацієнтів були симптоми посттравматичного стресового синдрому. Як і в цих висновках більш недавні дослідження не довели збільшення психологічних розладів у дорослих пацієнтів з ЛХ в порівнянні з контрольною групою.<sup>72</sup> Напроти, одне дослідження показало, що довготривала психологічна адаптація не виникає в тій же мірі у дорослих після ЛХ<sup>78</sup>, з психологічного стресу час підвищений на одне стандартне відхилення, ніж у здорових людей.

Два дослідження, хоча і не містять великої кількості пацієнтів з лімфомою, доводять, що пацієнти які видужали, як правило, приймають та адаптуються до змін у своєму житті.<sup>79,80</sup> Ці дослідження повідомляють про частоту психічних розладів, як довгострокові ускладнення у пацієнтів, які видужали від лімфоми.

В одному дослідженні де дається оцінка психологічних та нейропсихологічних функцій пацієнтів після аутологічної пересадки кісткового мозку, показали, що у пацієнтів з гематологічними захворюваннями, які включали ЛХ та НХЛ, мали більший стрес ніж у пацієнтів з раком грудної залози, але з часом стали менш проблемними.<sup>81</sup>

##### *Депресія*

В одному дослідженні депресія корелює з ознаками втоми у пацієнтів з ЛХ.<sup>71</sup> Велике дослідження людей, які отримували лікування в дитячому від лімфоми показало, що вони мають вищий ризик розвитку депресій.<sup>82</sup> Однак, суїцидальні думки виявлені не частіше від людей контрольної групи.<sup>77</sup> Одне дослідження, у котрому 50% пацієнтів хворі на лімфому мали депресію від страху можливого рецидиву захворювання, особливо протягом 4 місяців після встановлення діагнозу.<sup>76</sup> Хоча тривога та депресія були виявлені ще на момент встановлення діагнозу нові епізоди виникали протягом року після встановлення діагнозу, а пацієнти оцінувались лише протягом 12 місяців.

### ***Пам'ять та когнітивні порушення***

Когнітивні порушення були повідомлені більшістю пацієнтів, однак об'єктивно виявлені шляхом нейропсихологічного тестування в підгрупах з ЛХ та НХЛ<sup>80</sup> та в підгрупі лише з ЛХ72 в порівнянні з контрольною групою ( $p = 0.15$ ). Пацієнти, що видужали від лімфоми скаржаться на порушення пам'яті (не підтверджено формально шляхом тестування), що може бути відображенням підвищеної тривоги та депресії.<sup>76,80</sup> Вербальна пам'ять та психомоторне функціонування виявились значно нижчими у пацієнтів з раком грудної залози чи лімфомою, що отримували системну хіміотерапію порівняно з тими, що отримували лише локальну терапію.<sup>80</sup> Вищі когнітивні функції в цілому погіршувались з часом.

#### **21.4.3 Соціальні складнощі**

##### ***Міжособисті відносини***

Порівняльне дослідження за віком та статтю порівняно зі здоровими людьми показало, що пацієнти з ЛХ після лікування мають низьку соціальну активність (знайомства, вступ до шлюбу ;  $p = 0.048$ ), немає статистичних відмінностей у емоційному статусі.<sup>72</sup> Аналогічних досліджень з приводу НХЛ немає.

Вивчалась велика вибірка пацієнтів, що отримували лікування в дитячому віці з приводу раку, в тому числі 85 пацієнтів з лімфомами.<sup>83</sup> За такими даними, як прибуток, освіта, життєвий статус та ін. в порівнянні з контрольною групою не було виявлено зменшення кількості шлюбів, час життя в шлюбі та кількості розлучень. На відміну від дослідження пацієнтів з ЛХ,<sup>84</sup> де виявлено вищий відсоток розлучень у чоловіків у порівнянні з загальним населенням. Час розлучення по відношенню до терапії не повідомлявся.

##### ***Сексуальна функція***

В неконтрольованому дослідженні пацієнтів з ЛХ, більше третини пацієнтів скаржились на сексуальні розлади.<sup>78</sup> Дослідження пацієнтів з ЛХ, яких безпліддя пов'язане з основним захворюванням відзначають зниження сексуального потягу, активності та зниження привабливості.<sup>77,71</sup> Більшість сучасних схем хіміотерапії не мають стерилізаційного впливу та мають незначний вплив на сексуальну функцію. У вивченні 57 пацієнтів з лімфомою лише у 20% було втрата лібідо через 1 рік.<sup>76</sup>

##### ***Освіта, зайнятість та соціальний статус***

Було досліджено психологічні наслідки у пацієнтів, що отримували лікування в дитячому та підлітковому віці принаймні через 5 років після завершення лікування. Хоча більшість пропустили близько 6 місяців школи 40% пацієнтів повідомили про неприємні переживання в школі їх рівень освіти перевищував однолітків. Не відзначалось ніякого збільшення зловживання алкоголем та наркотиками.<sup>84</sup> В цьому ж дослідженні, більшість людей що хворіли в дитинстві на ЛХ77, повідомили, що отримали користь від досвіду хвороби на злоякісне захворювання. Однак, більшість висловили занепокоєння з приводу дискримінації у сфері зайнятості та в отриманні життя чи медичного страхування.

На відміну від дорослих, які отримували лікування з приводу ЛХ, вони досвід з дискримінацією та мають нижчі показники зайнятості, ніж населення в цілому, що призводить до негативних соціально-економічних наслідків від їх діагностики та лікування.<sup>71,78,84</sup> Крім того, вони мають низьку частоту отримання полісів страхування життя і мають труднощі з отриманням фінансування.<sup>72,73</sup> Немає досліджень, що стосуються фінансової дискримінації хворих, що видужали від лімфоми. Ранні проспективні англійські дослідження пацієнтів на лімфому показали високу частку здорових пацієнтів, які не повернулися на роботу, при цьому 18% не працюють не більш ніж дванадцять місяців або рано виходять на пенсію.<sup>76</sup> Бездіяльність виявилася частіше у жінок і літніх пацієнтів.

#### **21.4.4. Підсумок**

Існує недостатність перспективних, системних та сучасних досліджень, що присвячені оцінці психологічного впливу діагностики та лікування лімфоми.<sup>85,86</sup> Обмежені дані показують, що лікарям слід пам'ятати про можливість психологічних розладів в коротко – та довгостроковій перспективі. Пацієнти мають соціальні, фінансові та важкості праці. Більшість досліджень показують, що депресії та тривоги з'являються рано у більшості пацієнтів та необхідність

розробки адаптації. Гіпогонадізм може супроводжуватись психічними симптомами. Міжособисті труднощі можуть бути найбільш гострими на час лікування. Постійна підтримка, допомога з роботою, фінансові та життєві цілі, можуть бути корисними для тих, що відчувають дискримінацію та не мають впевненості в завтрашньому дні. Пацієнтам може знадобитися допомога, щоб впоратися з підвищеною тривожністю під час клінічних оглядів та зі страхом рецидиву. Тривога і депресія можуть вимагати направлення до відповідних спеціалістів охорони здоров'я.<sup>87</sup>

Настанова - лікарські настороги після лікування	Рівень доказовості	Посилання
Багатопрофільна допомога підвищує психологічний, репродуктивний стани пацієнтів	IV	76, 85, 86
Лікарі повинні приділяти увагу депресії пацієнтів, особливо, молодого віку	IV	71, 82 76,82
Зниження пам'яті та когнітивні порушення можуть виникати після системної ПХТ та погіршувати стурбованість, особливо, на час відвідування лікарні. Бесіда з пацієнтом може потребувати розширення письмового матеріалу та діаграм.	IV	72, 80
За бажанням пацієнта, лікарям, можливо, доведеться спілкуватися з працівниками навчального закладу та / або на робочому місці хворого (стосовно приватного життя) по боротьбі з дискримінацією в галузі праці та навчання.	IV	71, 77, 78,84
Хронічна втома та пролонговане обмеження фізичної активності можуть спостерігатися після лікування	IV	71 – 73

## 21.5 Донорство крові та органів.

### 21.5.1 Донорство крові

Пацієнти з лімфомою ніколи не повинні бути донорами крові.

### 21.5.2 Донорство органів

Пацієнти з лімфомою ніколи не повинні бути донорами тканин та органів, за виключенням рогівки ока при адміністративному дозволі.

#### Ключові положення

- Пацієнти повинні розуміти, що вони не можуть бути донорами крові та органів.
- Перед лікуванням у інших лікарів пацієнти повинні проінформувати лікаря про супутню патологію.

•

## 21.6 Список літератури

1. Viviani S, Ragni G, Santoro A et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. Eur J Cancer 1991; 27: 1389-92.
2. Schilsky RL. Male fertility following cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1989; 7: 295-7.



3. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 601-5.
4. Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod* 2000; 15: 1985-8.
5. Uldall PR, Kerr DN, Tacchi D. Sterility and cyclophosphamide. *Lancet* 1972; 1: 693-4.
6. Waxman J. Cancer, chemotherapy, and fertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 10967.
7. Gradishar WJ, Schilsky RL. Effects of cancer treatment on the reproductive system. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8: 153-71.
8. Roeser HP, Stocks AE, Smith AJ. Testicular damage due to cytotoxic drugs and recovery after cessation of therapy. *Aust N Z J Med* 1978; 8: 250-4.
9. Chatterjee R, Kottaridis PD, McGarrigle H, Goldstone AH. Reversal of fludarabine induced testicular damage in a patient with chronic lymphocytic leukaemia (CLL), by suppression of pituitary-testicular axis using gonadotrophin releasing hormone (GnRH). *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 213-5.
10. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, Brown B, McLaughlin P. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 239-47.
11. Meirow D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. *Leuk Lymphoma* 1999; 33: 65-76.
12. Muller U, Stahel RA. Gonadal function after MACOP-B or VACOP-B with or without dose intensification and ABMT in young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1993; 4: 399-402.
13. Dumontet C, Bastion Y, Felman P et al. Long-term outcome and sequelae in aggressive lymphoma patients treated with the LNH-80 regimen. *Ann Oncol* 1992; 3: 639-44.
14. Kreuser ED, Hetzel WD, Heit W et al. Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug chemotherapy for acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 588-95.
15. Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 361-7.
16. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, Seigelstein N, Hall B. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991; 325: 141-6.
17. Green DM, Whitton JA, Stovall M et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 716-21.
18. Sanders JE, Buckner CD, Amos D et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 813-8.
19. Sanders JE, Hawley J, Levy W et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045-52.
20. Grigg AP, McLachlan R, Zaja J, Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1089-95.
21. Salooja N, Szydlo RM, Socie G et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001; 358: 271-6.

22. Masala A, Faedda R, Alagna S et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 292-5.
23. Meistrich ML, Wilson G, Huhtaniemi I. Hormonal treatment after cytotoxic therapy stimulates recovery of spermatogenesis. *Cancer Res* 1999; 59: 3557-60.
24. Meistrich ML. Potential genetic risks of using semen collected during chemotherapy. *Hum Reprod* 1993; 8: 8-10.
25. Chatterjee R, Goldstone AH. Gonadal damage and effects on fertility in adult patients with haematological malignancy undergoing stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 5-11.
26. Chatterjee R, Kottaridis PD. Treatment of gonadal damage in recipients of allogeneic or autologous transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 629-35.
27. Chatterjee R, Kottaridis PD, McGarrigle HH et al. Patterns of Leydig cell insufficiency in adult males following bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 497-502.
28. Chatterjee R, Kottaridis PD, McGarrigle HH, Linch DC. Management of erectile dysfunction by combination therapy with testosterone and sildenafil in recipients of high-dose therapy for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 607-10.
29. Chatterjee R, Andrews HO, McGarrigle HH et al. Cavernosal arterial insufficiency is a major component of erectile dysfunction in some recipients of high-dose chemotherapy/chemoradiotherapy for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1185-9.
30. Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6: 229-39.
31. Lipton JH, Virro M, Solow H. Successful pregnancy after allogeneic bone marrow transplant with embryos isolated before transplant. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3347-9.
32. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001; 357: 1172-5.
33. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA* 2001; 286: 1490-3.
34. Lathrop JC. Malignant pelvic lymphomas. *Obstet Gynecol* 1967; 30: 137-45.
35. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1668-73.
36. Rio B, Letur-Konirsch H, Ajchenbaum-Cymbalista F et al. Full-term pregnancy with embryos from donated oocytes in a 36-year-old woman allografted for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 487-8.
37. Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 342-50.
38. Castelo-Branco C, Rovira M, Pons F et al. The effect of hormone replacement therapy on bone mass in patients with ovarian failure due to bone marrow transplantation. *Maturitas* 1996; 23: 307-12.
39. Davis S. Androgen replacement in women: a commentary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1886-91.

40. Hales BF, Smith S, Robaire B. Cyclophosphamide in the seminal fluid of treated males: transmission to females by mating and effect on pregnancy outcome. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 84: 423-30.
41. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet* 1997; 16: 74-8.
42. Travis LB, Hill DA, Dores GM et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290: 465-75.
43. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2435-43.
44. Swerdlow AJ, Barber JA, Horwich A, Cunningham D, Milan S, Omar RZ. Second malignancy in patients with Hodgkin's disease treated at the Royal Marsden Hospital. *Br J Cancer* 1997; 75: 116-23.
45. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 745-51.
46. Inskip PD. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 568-73.
47. Holland J, Bast R, Morton D. *Cancer Medicine*. 4th Edition edn.: Williams and Wilkins, 1997.
48. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC et al. Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. *Blood* 1996; 87: 3625-32.
49. van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1063-73.
50. McKendrick JJ, Mead GM, Sweetenham J et al. ChlVPP chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 557-61.
51. Delwail V, Jais JP, Colonna P, Andrieu JM. Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Br J Haematol* 2002; 118: 189-94.
52. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95.
53. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 487-97.
54. Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Jr., Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991; 67: 2002-9.
55. Travis LB, Curtis RE, Stovall M et al. Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1450-7.
56. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B et al. Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1932-7.
57. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann Oncol* 1992; 3 Suppl 4:117-28.: 117-28.
58. Biti G, Cellai E, Magrini SM, Papi MG, Ponticelli P, Boddi V. Second solid tumors and leukemia after treatment for Hodgkin's disease: an analysis of 1121 patients from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 25-31.
59. *Pediatric Radiation Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.

60. Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1674-81.
61. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 25-31.
62. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, Purushotham A. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *Lancet Oncol* 2003; 4: 207-14.
63. Shapiro CL, Mauch PM. Radiation-associated breast cancer after Hodgkin's disease: risks and screening in perspective. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1662-5.
64. Turrin A, Pilotti S, Ricci SB. Characteristics of thyroid cancer following irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2149-54.
65. Fleming ID, Black TL, Thompson EI, Pratt C, Rao B, Hustu O. Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer. *Cancer* 1985; 55: 1190-4.
66. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, Greenwald CA, Sharp GB, Hudson MM. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 15-21.
67. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 524-30.
68. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 971-80.
69. Diller L, Medeiros NC, Shaffer K et al. Breast cancer screening in women previously treated for Hodgkin's disease: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2085-91.
70. Goss PE, Sierra S. Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 338-47.
71. Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, Cox R, Varghese A, Spiegel D. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 805-14.
72. Joly F, Henry-Amar M, Arveux P et al. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case-control study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2444-53.
73. van Tulder MW, Aaronson NK, Bruning PF. The quality of life of long-term survivors of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1994; 5: 153-8.
74. Hjermstad MJ, Evensen SA, Kvaloy SO, Fayers PM, Kaasa S. Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 706-18.
75. Knobel H, Loge JH, Nordoy T et al. High level of fatigue in lymphoma patients treated with high dose therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 446-56.
76. Devlen J, Maguire P, Phillips P, Crowther D. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. II: Prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 955-7.
77. Cella DF, Tross S. Psychological adjustment to survival from Hodgkin's disease. *J Consult Clin Psychol* 1986; 54: 616-22.
78. Kornblith AB, Anderson J, Cella DF et al. Hodgkin disease survivors at increased risk for problems in psychosocial adaptation. The Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 1992; 70: 2214-24.
79. Wallwork L, Richardson A. Beyond cancer: changes, problems and needs expressed by adult lymphoma survivors attending an out-patients clinic. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1994; 3: 122-32.
80. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 485-93.

81. Ahles TA, Tope DM, Furstenberg C, Hann D, Mills L. Psychologic and neuropsychologic impact of autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1457-62.
82. Zebrack BJ, Zeltzer LK, Whitton J et al. Psychological outcomes in long-term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics* 2002; 110: 42-52.
83. Byrne J, Fears TR, Steinhorn SC et al. Marriage and divorce after childhood and adolescent cancer. *JAMA* 1989; 262: 2693-9.
84. Wasserman AL, Thompson EI, Wilimas JA, Fairclough DL. The psychological status of survivors of childhood/adolescent Hodgkin's disease. *Am J Dis Child* 1987; 141: 626-31.
85. Henry-Amar M. Hodgkin's disease. Treatment sequelae and quality of life. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 595-618.
86. Fernsler J, Fanuele JS. Lymphomas: long-term sequelae and survivorship issues. *Semin Oncol Nurs* 1998; 14: 321-8.
87. National Breast Cancer Centre, National Cancer Control Initiative. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. Canberra: NHMRC National Health and Medical Research Council, 2003.

## РОЗДІЛ 22 СПІЛКУВАННЯ З ПАЦІЄНТОМ

### 22.1 Вступ.

Лікування хворих на лімфому означає не лише лікування власне захворювання, а й допомогу пацієнтам у вирішенні проблем, що виникають у зв'язку із цим захворюванням. У цій настанові ми наведемо докази важливості міцних зв'язків між лікарями та пацієнтами, а також важливості соціальної та культурної компетентності лікарів при роботі з пацієнтами. Комунікація з пацієнтами включає здатність до діалогу та надання доказово обґрунтованої інформації, що відповідає культурному світогляду пацієнта, з усіх питань, що є важливими для здоров'я та добробуту. Питання, які часто виникають стосовно дієти, фізичних навантажень і психологічної допомоги обговорюються в розділі 23, тема додаткових і альтернативних медичних послуг піднята в розділі 24.

### 22.2 Спілкування з пацієнтом

#### 22.2.1 Первинний прийом

Пацієнти і особи, що доглядають за ними, часто звертаються за інформацією щодо їх різновиду злоякісного утворення вже під час встановлення діагнозу, але дослідження довели, що в цей момент ця інформація засвоюється фрагментарно.<sup>1</sup> Таким чином, надання інформації не повинно обмежуватися первинною консультацією.

Під час первинного прийому не обов'язково приймати всі рішення щодо лікування.

Вкрай важлива наявність кваліфікованого і відповідним чином підготовленого перекладача для пацієнтів, які не є англійськими або з обмеженим розумінням англійської мови. Перекладач має бути професіоналом, і ні в якому разі не член сім'ї.

Лікар має повідомити пацієнту основні погані новини зрозумілою для нього мовою; не треба відкладати цей момент без нагальної потреби.

#### Малюнок 22.1 Що слід казати пацієнту?

NHMRC рекомендує наступні заходи<sup>2</sup>, схвалені Радою з Раку NSW<sup>3</sup>:

- Створення умов для достатньої тривалості першої зустрічі без поспіху.
- Оцінити здатність людини до розуміння сказаного.
- Надати інформацію простим і чесним способом.
- Налаштувати хворих висловлюватися щиро, відверто і чесно щодо їх самопочуття.
- Допомогти пацієнтам в самостійному прийнятті важливих для них рішень.
- Давати поради без натиску та примусу.
- Із співчуттям реагувати на відчуття людини.
- Надати близький та віддалений прогноз.
- Обговорити варіанти лікування.
- Уникати висловлювань про те, що вже нічого не можна зробити.
- Погані новини повідомити в тихому, ізольованому місці.
- Надати інформацію про служби підтримки.
- Виділяти час, для цілісної оцінки всієї ситуації.
- Документувати всю надану інформацію.
- Поінформувати, що лімфома не є заразним захворюванням.

Є підстави вважати, що більшість хворих на рак бажають отримувати всю наявну інформацію, а також зазвичай прагнуть присутності близького родича або друга на первинному прийомі.<sup>4</sup> Подальші обговорення суті діагнозу та наступних заходів, є так само важливими, як і повідомлення первинного діагнозу, якщо не ще більш важливими.<sup>5</sup> Застосування у спілкуванні з хворими на рак таких способів, як аудіозапис або особисте листування, підвищує їх рівень розуміння, відклику та/або задоволеності консультацією.<sup>6-8</sup> Стан невизначеності і невідомості ще більше погіршує і без того складне становище.<sup>9</sup> Допомога у прийнятті рішень, в тому числі інформуванням про хворобу, покращує їх знання, знижує конфліктність у прийнятті рішень і стимулює пацієнтів до більшої активності у прийнятті рішень без збільшення їх тривожності та без впливу на загальний рівень задоволеності процесом прийняття рішень.<sup>10</sup> Разом з тим лишається невизначеним вплив засобів підтримки прийняття рішень на результати лікування пацієнтів (наприклад, якість життя, стійкість вибору).<sup>10</sup>

Настанова - Інформація для пацієнтів	Рівень доказовості	Посилання
<p>Пацієнти і особи, що доглядають за ними, часто звертаються за інформацією щодо їхнього різновиду злоякісного захворювання вже під час встановлення діагнозу, але дослідження довели, що в цей момент ця інформація засвоюється фрагментарно. Таким чином, надання інформації не повинно обмежуватися первинною консультацією.</p>	II	1
<p>Інформація для пацієнтів, хворих на лімфому, повинна включати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• значення діагнозу лімфоми, очікувані фактори ризику і ступінь захворювання</li> <li>• рекомендований підхід стосовно обстеження та лікування, в тому числі інформацію про очікувані переваги, пов'язані з цим процесом, типові побічні ефекти, стандартне чи експериментальне передбачається втручання, хто буде здійснювати це втручання.</li> <li>• ймовірні наслідки вибору того чи іншого методу лікування, а також відсутності лікування</li> <li>• необхідний час</li> <li>• необхідні фінансові витрати</li> <li>• вплив злоякісного утворення і його лікування на міжособистісні, фізичні та статеві відносини</li> <li>• типові емоційні реакції</li> <li>• можливість отримання соціальної допомоги та послуг, наприклад субсидій на проїзд або протезів.</li> <li>• доступ до послуг інформування про рак.</li> </ul>	IV	3,4

Ведення точних і докладних записів інформації, наданої пацієнту, може сприяти послідовності дій всіх членів лікувальної команди, співпраці з лікарем загальної практики, що опікує конкретного пацієнта.

Огляди запитів лікарів показують, що в листах консультант має надати відомості про діагноз, клінічні дані, майбутні аналізи/результати аналізів, рекомендації з лікування, поширені побічні ефекти і прогноз.<sup>2</sup>

Пацієнти мають право в будь-який час ознайомитися з думкою будь-якого іншого фахівця про їх захворювання. Наявність висновку іншого спеціаліста може допомогти їм прояснити певні питання, вибрати лікаря для проведення лікування і вирішити, який саме курс лікування проводити. Це також може посилити їх довіру і впевненість у точності вже отриманих порад.

#### 22.2.2 Підготовка пацієнтів до потенційно небезпечних процедур і лікування

Люди з діагнозом лімфома можуть пройти ряд потенційно тяжких медичних процедур та втручань, наприклад хірургічні операції, біопсії, хіміотерапія і променева терапія. Надання хворим на лімфому інформації про процедури, які вони мають пройти, значно знижує їх емоційне навантаження, попереджає виникнення деяких побічних ефектів і пришвидшує психологічне і фізичне відновлення.<sup>11-14</sup>

Різні формати надання інформації про процедури довели здатність знижувати тривожність і психологічне виснаження. Серед таких форматів обговорення з лікарем або суміжними медичними спеціалістами<sup>15</sup>, буклети<sup>16</sup>, відеоінформація.<sup>17</sup>

Сенсорна інформація описує те, що людина скоріш за все відчуває до, під час та після процедури, в тому числі відчуття на доопераційний прийом ліків і біль. Така інформація забезпечувала суттєве зниження занепокоєння у пацієнтів, яким планувалися ті чи інші медичні процедури.<sup>12</sup> Найкращі результати були отримані при одночасному наданні як сенсорної, так і процедурної інформації.<sup>13</sup>

Настанова – Підготовка пацієнтів до лікування	Рівень доказовості	Посилання
Надання хворим на лімфому інформації про процедуру, яку вони мають пройти, значно знижує їхнє емоційне навантаження, попереджає виникнення деяких побічних ефектів і пришвидшує психологічне і фізичне відновлення.	I II	11-14
Різні формати надання інформації про процедури довели здатність знижувати тривожність і психологічне виснаження. Серед таких форматів обговорення з лікарем або суміжними медичними спеціалістами, буклети, відеокасети.	II	15, 16 17
Сенсорна інформація значно знижує тривожність у хворих, що проходять медичні процедури. Найкращі результати були отримані при одночасному наданні як сенсорної, так і процедурної інформації.	I	11, 12

#### 22.2.3 Консультування та підтримка

У мета-аналізі 45 рандомізованих контрольованих досліджень дорослих з онкологічними захворюваннями, яким проводилась психологічна терапія, загалом відзначалося достовірне покращання емоційної адаптації у 12% досліджуваних, соціального функціонування у 10%, лікування та пов'язаних з хворобою симптомів у 14%, і покращення якості життя у 14%, порівняно з тими, хто не отримував психологічної допомоги.<sup>18</sup>

Для деяких пацієнтів може виявитися корисним доступ до волонтерів взаємної підтримки і груп самопомоги, у тому числі груп електронної онлайн підтримки.<sup>19</sup> Нерандомізовані дослідження показують, що підтримка з боку однолітків і груп самопомоги забезпечують зниження відчуття соціальної ізоляції, депресії і занепокоєння.<sup>20</sup>



Молодим людям з діагнозом лімфоми можуть допомогти зустрічі з іншими людьми, що опинилися в подібній ситуації через спеціалізовані групи підтримки відповідної вікової групи. Просвітницькі брошури регіональних рад з питань онкології є особливо інформативними для людей з лімфоною та їхніх опікунів.

Загалом до процесу надання консультацій та підтримки можна залучити багато людей (як на професійній, так і добродійній основі). Це можуть бути члени сім'ї, друзі, лікарі, медсестри, інші медичні працівники і служби підтримки онкологічних хворих.

Настанова – Підтримка пацієнтів	Рівень доказовості	Посилання	
Необхідна підтримка для людей із лімфоною та їхніх родин має включати:			
	• консультування	I	12
	• аналіз відчуттів із членом лікувальної бригади	III	19
	• доступ до служби підтримки хворих на рак і/або групи просвітницької підтримки	III	20, 21
• допомога в практичних справах (наприклад, догляд за дітьми, транспорт).	III	19	

#### 22.2.4 Визнання культурних чинників в тактиці лікування пацієнта

Дослідження захворюваності на лімфому, підходів до провадження лікувального процесу і результатів лікування виявили відмінності між різними культурними групами. Тому важливо використовувати ці знання при лікуванні пацієнтів з лімфоною.

Метаболічний генетичний поліморфізм може впливати на реакцію та переносимість хіміотерапії і променевої терапії, а також зумовлювати підвищену схильність до медикаментозних побічних реакцій, зокрема агранулоцитозу.<sup>21,22</sup>

Для азіатів характерне зниження активності NAD(P)H:хінон оксидоредуктази, яка каталізує двоелектронне відновлення хінонових сполук. Це впливає на реакцію пацієнта на хінонову терапію раку через зменшення продукування цитотоксичних метаболітів і посилення чутливості до токсичності. Тому необхідно оцінювати частоту поліморфізму серед населення. Генетичний поліморфізм, ймовірно, сприяє специфічним етнічним ефектам схильності до раку.

#### *Пояснення причин раку в різних культурах*

Різні етнічні групи можуть по-різному трактувати захворювання на рак. Деякі вважають, що виникнення лімфоми пов'язане з певними діями. Наприклад, в'єтнамці вірять, що рак грудей або рак шийки матки викликає неналежна гігієна і цей стан є заразним.<sup>23</sup>

Народне розуміння симптомів раку може зазнавати впливу культурного виховання, наприклад, соматизація серед азіатів, хворих на рак, на відміну від "психологізації" серед представників білої раси.<sup>24</sup> Виявлення раку може сприйматися як Божа кара. Деякі люди можуть відчувати дискомфорт, торкаючись хворого на рак, або не хотіли б знати, що у них невиліковний рак. В'єтнамці, наприклад, вважають, що рак не можна попередити.<sup>23</sup>

#### *Якість життя, ставлення до лікування*

У дослідженні за участю амбулаторних хворих на лейкемію було встановлено, що порівняно з американськими пацієнтами, у португальських пацієнтів відмічався кращий фізичний стан, менша інтенсивність болювого синдрому, більша життєва енергія, краще соціальне функціонування та краща загальна якість життя, що вимірювалися за загальною оцінкою Функціонального Індексу Життя при Раку (FLIC).<sup>25</sup>

Значні відмінності були виявлені у дітей з латиноамериканських та англосаксонських сімей, хворих на рак, між підходами і практиками як звичайного, так і альтернативного лікування раку.<sup>26, 27</sup> Також розглядався культурний вплив на тривожність дітей з онкологічними захворюваннями, що отримували інвазивні процедури в латиноамериканських та англосаксонських сім'ях. Було встановлено, що іспаномовні батьки повідомляли значно вищі рівні занепокоєння, ніж англосаксонські батьки.<sup>28</sup> Недавнє дослідження першого покоління грецьких мігрантів в Австралії також продемонструвало відмінності ставлення до лікування раку відповідно до загальноприйнятої належної клінічної практики.<sup>29</sup>

### **Ключове положення**

Існує необхідність у розробці методів оцінки потреб хворих на лімфому з урахуванням культури відповідної популяції. При розробці анкет і обстежень об'єктивне порівняння психосоціального коригування відношення до раку в різних культурах вимагає інструментів, які є достовірними і надійними в кожному культурному середовищі.<sup>10</sup> Також мають право на існування якісні методи, що дозволяють збирати більш вичерпну інформацію, визначати процеси і відносини між суб'єктами поведінки, і структурувати змінні та гіпотези для кількісного дослідження.

#### **Медико-організаційні підсумки**

Слід визнати за необхідне наступне:

- провести дослідження для оцінки ставлення лікарів, медсестер й іншого персоналу до догляду за пацієнтами в різних культурних середовищах
- забезпечити навчання для подальше поліпшення культурної компетентності медичних працівників у роботі з хворими на лімфому:
  - повідомлення «поганих новин», яким чином і кому
  - чи повинні пацієнти знати ту чи іншу інформацію
  - наскільки пацієнт бажає залучення інших членів сім'ї
  - догляд поза медичним закладом
  - що буде після смерті
  - як продемонструвати відчуття горя і згадати померлих
- забезпечити культурно компетентне спілкування та консультування, телефонну лінію допомоги і підтримку суспільних організацій
- оцінити культурну відповідність просвітницьких друкованих матеріалів, та іншої інформації
- мобілізувати релігійні групи, церкви та інші відповідні культурні групи
- співпрацювати з іншими, не пов'язаними з раком і культурно компетентними програмами з охорони здоров'я.

### **22.3 Список літератури**

1. Dunn SM, Butow PN, Tattersall MH, et al. General information tapes inhibit recall of the cancer consultation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2279–85.
2. Tattersall MH, Griffin A, Dunn SM, Monaghan H, Scatchard K, Butow PN. Writing to referring doctors after a new patient consultation. What is wanted and what was contained in letters from one medical oncologist? *Aust N Z J Med* 1995; 25: 479–82.

3. Girgis, A and Sanson-Fisher, R. How to break bad news: interactional skills training manual for general practitioners, junior medical officers, nurses and surgeons. 1997. Sydney, New South Wales Cancer Council.
4. Butow PN, Kazemi JN, Beeney LJ, Griffin AM, Dunn SM, Tattersall MH. When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences. *Cancer* 1996; 77: 2630–7.
5. Lind SE, DelVecchio GM, Seidel S, Csordas T, Good BJ. Telling the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 583–9.
6. Tattersall MH, Butow PN, Griffin AM, Dunn SM. The take-home message: patients prefer consultation audiotapes to summary letters. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1305–11.
7. Hogbin B, Jenkins VA, Parkin AJ. Remembering ‘bad news’ consultations: an evaluation of tape recorded consultations. *Psycho-Oncology* 1992; 1: 147–54.
8. Damian D, Tattersall MH. Letters to patients: improving communication in cancer care. *Lancet* 1991; 338: 923–5.
9. Dunn SM, Patterson PU, Butow PN, Smartt HH, McCarthy WH, Tattersall MH. Cancer by another name: a randomized trial of the effects of euphemism and uncertainty in communicating with cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 989–96.
10. O’Connor AM, Rostom A, Fiset V, et al. Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *BMJ* 1999; 319: 731–4.
11. Johnston M, Voegele C. Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis. *Annals of Behavioural Medicine* 1993; 15: 245–56.
12. Hathaway D. Effect of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Nurs Res* 1986; 35: 269–75.
13. Burish TG, Snyder SL, Jenkins RA. Preparing patients for cancer chemotherapy: effect of coping preparation and relaxation interventions. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 518–25.
14. Flam B, Spice-Cherry P, Amsel R. Effects of preparatory information of a myelogram on patients’ expectations and anxiety levels. *Patient Educ Couns* 1989; 14: 115–26.
15. Burton MV, Parker RW, Farrell A, et al. A randomised controlled trial of preoperative psychological preparation for mastectomy. *Psycho-Oncology* 1995; 4: 4–19.
16. Wallace LM. Communication variables in the design of pre-surgical preparatory information. *Br J Clin Psychol* 1986; 25: 111–8.
17. Kaplan RM, Metzger G, Jablecki C. Brief cognitive and relaxation training increases tolerance for a painful clinical electromyographic examination. *Psychosom Med* 1983; 45: 155–62.
18. Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22: 1369–81.
19. Lamberg L. Online support group helps patients live with, learn more about the rare skin cancer CTCL-MF. *JAMA* 1997; 277: 1422–3.
20. Van den Borne HW, Pruyn J, Van den Heuvel WJ. Effects of contacts between cancer patients on their psychosocial problems. *Patient Educ Couns* 1987; 1: 33–51.
21. Lin KM, Poland RE, Wan YJ, Smith MW, Lesser IM. The evolving science of pharmacogenetics: clinical and ethnic perspectives. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 205–17.
22. McLeod HL. Genetic strategies to individualize supportive care. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2765–7.
23. Pham CT, McPhee SJ. Knowledge, attitudes, and practices of breast and cervical cancer screening among Vietnamese women. *J Cancer Educ* 1992; 7: 305–10.
24. Kagawa-Singer M. The cultural context of death rituals and mourning practices. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25: 1752–6.

25. Forjaz MJ, Guarnaccia CA. A comparison of Portuguese and American patients with hematological malignancies: a cross-cultural survey of health-related quality of life. *Psychooncology* 2001; 10: 251–8.
26. Copeland DR, Silberberg Y, Pfefferbaum B. Attitudes and practices of families of children in treatment for cancer. A cross-cultural study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5: 65–71.
27. Pfefferbaum B, Adams J, Aceves J. The influence of culture on pain in Anglo and Hispanic children with cancer. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 642–7.
28. Goldstein D, Thewe S, Buttow P. Communicating in a multicultural society II: Greek community attitudes towards cancer in Australia. *Journal of Internal Medicine* 2002; 32: 289–96.
29. Perez-Stable EJ, Sabogal F, Otero-Sabogal R, Hiatt RA, McPhee SJ. Misconceptions about cancer among Latinos and Anglos. *JAMA* 1992; 268: 3219–23.

## РОЗДІЛ 23 ХАРЧУВАННЯ, ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ ТА ПСИХОТЕРАПІЯ

### 23.1 Вступ

Цей розділ адресований частим питанням пацієнтів про дієти, фізичне навантаження та психологічну підтримку.

### 23.2 Харчування

#### 23.2.1 Харчування та рекомендації щодо дієти

Харчування - важливий аспект догляду за пацієнтом. Його метою являються підтримка харчового балансу, функціонального балансу тіла людини та якості життя.<sup>1</sup> Забезпечення складу адекватного харчового балансу може допомогти людям, що хворі на рак, відчувати себе краще та покращити щоденний функціональний статус.<sup>2</sup> Це, можливо, також допомагає їм переносити терапію.<sup>3</sup> Зміни у харчуванні будуть залежати від харчового ризику або дефіциту. Дослідження визначили важливість постійного вивчення раціону, консультацій та втручань (якщо потрібно) та спостереження як частини рутинного нагляду за онкологічним пацієнтом.<sup>4</sup>

Дієтичні рекомендації для пацієнтів, які хворі на лімфому, в основному такі ж, які й для загального населення, тобто, здорова збалансована дієта. Наступні рекомендації були розроблені Департаментом Здоров'я та сімейної допомоги виходячи з нещодавніх досліджень у харчуванні.<sup>5</sup>

Щоби отримати збалансовану та різноманітну дієту, важливо включати продукти із кожної з п'яти груп. Головні харчові групи вказані нижче:

1. Хліб, зернові культури, рис, макарони
2. Овочі, боби
3. Фрукти
4. Молоко, сир, йогурт
5. М'ясо, риба, домашня птиця, яйця, горіхи

Як доповнення з метою внесення різноманітності рекомендовано:

1. Пити вісім стаканів води кожен день для дорослих. Усі рідини, за виключенням алкоголю, відповідають цим вимогам.
2. Використовувати дієту з низьким рівнем жирів, а саме, з низьким рівнем насичених жирів.
3. Їсти тільки помірну кількість цукру та продуктів, які містять цукри.
4. Вибирати продукти з невеликим вмістом солі та використовувати сіль економно.
5. Підтримувати здорову вагу тіла балансуванням фізичної діяльності та продуктів споживання.

Фактична кількість протеїну та кілоджоулів, яку потребують пацієнти, змінюється залежно від харчового стану особистості, специфічних харчових дефіцитів та індивідуальних факторів. Мета - покращити толерантність до лікування та допомогти у відновленні.

Настанова – Харчування та рекомендації щодо дієти	Рівень доказовості	Посилання
Дослідження підкреслили важливість включення оцінки харчування, консультації та втручання при необхідності та спостереження за онкохворим.	IV	4
Дієтичні рекомендації для пацієнтів, які хворі на лімфому, в основному такі ж, які й для загального населення, тобто, здорова збалансована дієта.	IV	5
Дієтолог дієту призначає індивідуально, в залежності від потреби в мікронутрієнтах і макронутрієнтах.	IV	4

**Енергія та споживання жиру**

Існують мало чисельні докази, які демонструють етіологічний зв'язок між дієтичними факторами та лімфою, але ці факти потребують додаткових досліджень. Дослідження не продемонстрували асоціації між ризиком виникнення лімфоми, споживанням жирів<sup>7-9</sup> та енергетичною<sup>6</sup> цінністю харчування.

Настанова – енергетична цінність та споживання жирів	Рівні доказовості	Посилання
Дорослі повинні контролювати свій рівень нормальної ваги та споживання жирів не повинно бути менше на 25% від використання енергії.	IV	5

**М'ясо**

Не існує ніякої суттєвої асоціації між споживанням тваринних протеїнів та лімфою.<sup>6,8,10</sup> Деякі дослідження з вивчення цих асоціативних зв'язків, виявили позитивний зв'язок між споживанням червоного м'яса та лімфою.<sup>6</sup> Інші дослідження не підтвердили цих даних.<sup>8,9,11</sup>

При використанні високих температур під час приготуванні їжі (як наприклад жарка в цілому) з червоного м'яса можуть утворюватися канцерогенні оксиди гетероциклінаміни. Однак, немає статистично суттєвого збільшення ризику виникнення лімфоми при споживанні смаженого м'яса.<sup>7</sup>

**Молочні продукти**

Деякі випадки та клінічні дослідження показали зв'язок між споживанням молока і лімфою.<sup>7,8,12,13</sup> Ці дані не підтвержені, конкретних даних, які свідчать про наявний зв'язок між споживанням молочних продуктів та підвищенням ризику розвитку лімфом.<sup>6,9</sup>

Бажано використовувати пастеризовані.<sup>6-9,12,13</sup>

**Клітковина**

Дослідження більшості випадків виявили, що споживання плодів та овочів мають зворотній зв'язок із ризиком виникнення лімфоми.<sup>6-9,11,14</sup> На сьогоднішній день, результати досліджень, які використовують, каротин бетта, не продемонстрували, що ці речовини відповідають за пригнічення пухлини.

Настанова - клітковина	Рівень доказовості	Посилання
Вживати різноманітні овочі та фрукти протягом цілого року, 5 та більше разів на добу.	III	6,11,14
Для дорослих рекомендовано приймати 30 гр клітковини на добу.	IV	7,8

**Алкоголь**

В більшості досліджень не виявлено ніякої асоціації між алкоголем та ризиком виникнення лімфоми у чоловіків та жінок.<sup>7,8,15,16</sup> Дослідження в деяких випадках виявили протилежну асоціацію між ризиком виникнення лімфоми та споживанням великої кількості алкоголю для всі типів алкогольних напоїв, яка коливається від 3.4 до 5 та більше грам/добу.<sup>17-19</sup>

**Ключове положення**

Австралійські рекомендації – це 2 стандартних прийоми алкогольних напоїв для жінок та 4 для чоловіків на добу, з двома вільними від алкогольного споживання днями на тиждень.

### **Чай та кава**

Три з чотирьох досліджень не виявили асоціації між ризиком виникнення лімфоми та постійним споживанням кави, як з кофеїном, так й без нього.<sup>9,19</sup> Деякі дослідження виявили, що, можливо, зелений чай дещо затримує прогресію захворювання, але необхідно більше досліджень, щоб підтвердити ці дані.<sup>20</sup>

#### **Ключове положення**

Рекомендуємо не більше, ніж 2–4 чашки кави/чаю на добу.

#### **Нітрати**

Ендогенно нітрати перетворюються на нітрити. Нітровані реакції призводять до утворення нітросо сполук, які є висококанцерогенними. Будь-які дослідження не виявили асоціації ризику виникнення лімфоми з рівнем нітратів у питній воді.<sup>21,22</sup>

<b>Настанова – нітрати та ризик виникнення лімфоми</b>	<b>Рівні доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Будь-які дослідження не виявили асоціації ризику виникнення лімфоми з рівнем нітратів у питній воді.	III	21, 22

#### **Мультивітаміни та антиоксиданти**

Популярність мультивітамінного додавання та мегадоз вітамінів виросла за останні десятиліття. Немає ніяких доказів того, що додавання вітаміну в стандартній дозі шкідливо, навіть, коли вітамін додається до повністю збалансованої дієти.<sup>5,14</sup>

Існують випадки, коли вітаміни можуть принести шкоду, наприклад, дієти з високим вмістом фолієвої кислоти, антиоксидантна та променева терапія призводять до втрати O<sup>2</sup> вільних радикалів.

Деякі лабораторні дослідження показали можливі позитивні ефекти з в-каротином, віт. Е, А, С в імунорегуляції при лімфомах. Більшість клінічних досліджень, однак, не виявили зв'язку між споживанням конкретних дієтичних каротиноїдів.<sup>12</sup> Віт А, С, Е і полівітамінами та ризиком розвитку лімфом, навіть при тривалому використанні.<sup>13,23,24</sup> Два дослідження показали, що віт С і в-каротин обернено пропорційно пов'язані з ризиком розвитку лімфом.<sup>8,11</sup>

<b>Настанова – вітаміни та антиоксиданти</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Додавання вітамінів та антиоксидантів не підвищує захист від виникнення лімфоми.	III	12, 13, 23, 24

### **23.2.2 Вплив психосоціального стресу на дієту та харчування**

Багато психологічних та соціальних факторів впливають на вибір їжі та сприяють зменшенню її споживання, серед них<sup>2</sup>:

- Стрес при визнанні, що в тебе діагностований «рак»; головний аспект - зменшення контролю за споживанням харчування.
- Відраза до їжі може сприяти зниженню перорального прийому.
- Вподобання в харчових продуктах індивідуальне.
- Схильність до анорексії
- Соціальні фактори (наприклад, якщо людина проживає одна) або нездатність готувати їжу
- Втома та слабкість.

- Нормальні рутинні зміни протягом лікування можуть вплинути на прийом їжі

Усі ці фактори можуть значно вплинути на якість життя пацієнта та перспективи на одужання.<sup>2,14</sup>

### 23.2.3 Альтернативні дієти та дієтичні модифікації

Немає наукового підтвердження існування спеціальних продуктів споживання або дієт, що виліковують рак.<sup>25-27</sup> Більшість дієт, автори яких стверджують, що вони попереджують або лікують рак – це альтернативні підходи. Зазвичай вони пропонують уникати прийому м'яса, багато з них виключно вегетаріанські (наприклад Дієта Gerson, макробіотична дієта). Це може ставити під загрозу споживання необхідних харчових речовин для організму, що викликає небажану втрату ваги, втому та пригнічення імунної функції. В результаті, тривалість та якість життя страждають.

Перед тим як вибрати дієту, рекомендовано розглянути наступні пункти:

- Зберіть достатньо даних перед прийняттям рішення
- Дієта не повинна суперечити принципам здорового харчування, що викладені вище
- Здатність підтримувати здорову вагу
- Зміни не повинні заважати лікуванню
- Визначити, які дози вітамінів та мінералів токсичні для організму
- Прийняти до уваги вартість, час та зусилля, які будуть витрачені на приготування дієти
- Які результати має дієта (реалістичні або нереальні)?

### 23.2.4 Ефекти хіміопроменевої терапії

Хворі на лімфоми частіше всього мають проблеми з харчуванням, які індуковані хіміотерапією. Важливо відмітити, що побічні ефекти змінюються у кожного пацієнта індивідуально. Не всі хворі мають побічні ефекти під час проведення терапії, у деяких вони проявляються після лікування.

Щоб підтримувати харчовий баланс пацієнта, хворого на рак, необхідно адекватний контроль симптомів на початку терапії. Харчові проблеми може індукувати будь-який вид хіміопрепарату.<sup>28</sup> Частота цих побічних ефектів залежить від класу ліків, дози, комбінації препаратів, індивідуальної чутливості. Симптоми, які проявлялися в останній раз тривалістю більше 2 тижнів – дуже суттєві.

Було виявлено, що глутамат покращує прояви вінкристинової нейропатії без зменшення протипухлинного ефекту.<sup>29</sup> Токсичні ефекти хіміотерапії впливають на прийом їжі, травлення, абсорбцію шляхом впливу на один або кілька механізмів, наприклад шляхом побічної дії на кишечник або нервову систему.<sup>2,30</sup>

Мієлосупресія може призвести до збільшення чутливості до інфекції або нейтропенічним реакціям, що призводить до збільшення енергетичних потреб пацієнта. Метаболічні потреби можуть зростати на 25 % при підвищенні температури тіла до 39°C.

Втрата білків також підвищує ризик розвитку інфекцій та зростання мієлотоксичності, обумовленої хіміотерапією.<sup>31,32</sup>

Роль дієти у розвитку інфекцій та аліментарних захворювань у пацієнтів з нейтропенією до кінця не ясний. У літературі зустрічаються протилежні думки щодо необхідності низько бактеріальної дієти.<sup>33</sup> Хворим, з ослабленим імунітетом, важливо гарантувати задовільну харчову гігієну та необхідну санобробку продуктів харчування.<sup>33</sup>

У хворих на лімфоми, які отримують променево терапію, можуть розвиватися езофагіти, нудота, блювота, пронос та ентерит. Крім того, проведення радіотерапії часто асоційована із появою втоми, яка, призводить до зниження апетиту.<sup>2</sup>



Настанова – Ефекти хіміопроменевої терапії	Рівень доказовості	Посилання
Симптоми, які проявлялися в останній раз тривалістю більше 2 тижнів – дуже суттєві.	III	2, 30
Метаболізм пацієнтів може підвищуватися при температурі 39 градусів.	III	2, 30
Похідні білку також можуть підвищувати ризик чутливості до інфекцій.	III	31, 32
Хворим, з ослабленим імунітетом, важливо гарантувати задовільну харчову гігієну та необхідну санобробку продуктів харчування.	IV	33

### 23.2.5 Ефекти трансплантації кісткового мозку (ТКМ)

Підтримка харчування – це складова частина підтримуючого догляду за пацієнтами із трансплантацією кісткового мозку. Незадовільні результати трансплантації можуть асоціюватися із надмірною вагою пацієнтів, яким проведена ТКМ.<sup>34,35</sup>

Ефект аутологічної та аллогенної ТКМ на статус харчування може бути суттєво різний.<sup>36</sup>

Використання периферичних стовбурових клітин та факторів росту значно скоротило тривалість глибокої нейтропенії, а саме проявів нейтропенічних мукозитів у пацієнтів із аутологічною ТКМ. Ці пацієнти повертаються до передморбідного харчового статусу швидше, ніж ті, що отримали аллогенну ТКМ. Використана хіміопроменева терапія перед трансплантацією призводить до пошкодження слизової кишечника та втраті ваги відповідно. Нейтропенія призводить до підвищення схильності до інфекцій, які змінюють метаболічні потреби організму. У пацієнтів, яким проведена аллогенна ТКМ, значно підвищується можливість перорального прийому їжі, мальабсорбція харчових елементів та їх втрата в кишечнику, особливо амінокислот, що пов'язано із ефектом «трансплантат проти пухлини» та схильністю до опортуністичних інфекцій.

Негативний нітрогенний баланс виникає за рахунок кишковим втратам, катаболічні ефекти впливають на скелетні м'язи в результаті основного захворювання та/або на фоні проведення лікування, що може призвести до виникнення сепсису або вираженої реакції трансплантат проти пухлини.<sup>37</sup>

Потреби білку в загальному складають 14.-1.5 г/кг/добу.<sup>36</sup>

Пацієнти із ТКМ потребують значно більше енергетичних потреб у зв'язку із наявністю у них стрес-індукованого катаболічного статусу. Рекомендації щодо енергетичних потреб 30-35 кілокалорій/кг/добу.<sup>36</sup>

Відповідний харчовий контроль цих проблем включає гіперхарчування протягом гострого перебіг захворювання, що являє собою низький вміст клітковини, низький рівень лактози, знежирену та легку дієту.

Карбогідратний метаболізм може уражатися, особливо при призначенні стероїдів або циклоспоринолу, або септичних ускладнень. Тривала терапія циклоспорином або кортикостероїдами з приводу хронічної РТПГ може призвести до значної втрати магнію, зменшення м'язової маси, зниження толерантності до глюкози, гіперліпідемії, гіперфагії, остеопорозу та порушення росту.

Обмін вітамінів може порушуватися у пацієнтів після аллогенної ТКМ внаслідок низького споживання та мальабсорбції.<sup>38</sup> Є відомості, що застосування циклофосфаміду та променевої терапії призводить до підвищеної потреби у антиоксидантних вітамінах, таких як бета каротин. Дефіцит мікроелементів може статися внаслідок мальабсорбції або підвищеної потреби в них для

відновлення кісткового мозку. Виявлено взаємозв'язок між дефіцитом цинку та смертністю від ТКМ.<sup>36</sup>

Вено-оклюзійна хвороба печінки може обумовити затримку натрію та рідини, асцит, печінкову недостатність та печінкову енцефалопатію. Дієта з низьким рівнем натрію і обмеженням споживання рідини часто потрібна. Також низько білкова дієта також показана.

Гостра та хронічна РТПГ може вплинути на весь ШКТ, печінку, призводячи до мальабсорбції та печінкової недостатності. Генералізована виражена РТПГ також спричиняє гіперметаболізм. Адекватне вирішення цих проблем включає посилене харчування протягом вираженої фази захворювання, з наступним низько-волокнистим, низько-баластним, низько-лактозним, низько-жировим та легкозасвоюваним харчуванням.

Настанова - ТКМ	Рівень доказовості	Посилання
Незадовільні результати трансплантації можуть асоціюватися із надмірною вагою пацієнтів, яким проведена ТКМ.	III	34, 35
У пацієнтів, яким проведена аллогенна ТКМ, значно підвищується можливість перорального прийому їжі, мальабсорбція харчових елементів та їх втрата в кишечнику, особливо амінокислот, що пов'язано із ефектом «трансплантат проти пухлини» та схильністю до опортуністичних інфекцій.	III	36
Потреби білку в загальному складають 14.-1.5 г/кг/добу.	IV	36
Була виявлена кореляція зі смертністю після ТКМ при дефіциті цинку	III	36
Відповідний харчовий контроль цих проблем включає гіперхарчування протягом гострого перебіг захворювання, що являє собою низький вміст клітковини, низький рівень лактози, знежирену та легку дієту.	IV	36

### 23.2.6 Підтримуюче харчування при проведенні трансплантації кісткового мозку

Традиційно встановлено, що тотальне парентеральне харчування (ТПХ) вважається підтримуючою методикою при ТКМ, коли неможливе пероральний прийом їжі.<sup>39</sup>

Таким чином, був відновлений інтерес до ентерального харчування у пацієнтів із ТКМ, оскільки цей метод фізіологічно безпечніший та менш затратний, ніж ТПХ. Декілька проспективних досліджень з вивчення раннього потстрасплантацийного харчування у дорослих не виявило суттєвої різниці.<sup>40-42</sup> Однак, винайшли, що ТПХ асоційовано із більш тяжкими ускладненнями та було більш витратним у порівнянні із ентеральним харчуванням. Інше дослідження виявило позитивні результати при використанні ентерального харчування як транзитного кроку від ТПХ до пероральної дієти.<sup>43</sup>

Глутамін необхідний для проліферації клітин та посилення запальної функції клітин. Вважається, що під час психологічного стресу, синтез глютаміну незамінний для потреб організму. У тварин, споживання глютаміну необхідне для підтримки імунної функції, зменшення ризику інфекційних ускладнень та покращення переносимості протипухлинної терапії, підтримання функції кишечника без впливу на ріст пухлини.<sup>44,45</sup>

Деякі подвійні, сліпі контрольовані дослідження показали, що у пацієнти з кращим азотним балансом мали тенденцію до зменшення болю у ротовій порожнині<sup>46</sup> та клінічних

інфекцій, нижчий рівень мікробної колонізації та коротший період перебування у стаціонарі.<sup>47,48</sup> Втім, деякі подвійні, сліпі контрольовані дослідження показали лише незначні переваги споживання глютаміну.<sup>48</sup>

У підсумку, подальші дослідження потрібні для покращення результатів маніпуляцій з поживними речовинами, шляхом доставки їх або часом терапії.

<b>Настанова – Підтримуюче харчування при проведенні ТКМ</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
Дослідження виявило позитивні результати при використанні ентерального харчування як транзитного кроку від ТПХ до пероральної дієти.	III	42

### 23.3 Фізичні вправи

#### 23.3.1 Вплив вправ на психологічний та фізичний стан здоров'я

Тільки мала чисельність пацієнтів на лімфоми увійшла у дослідження вплив вправ на сьогодні. Два маленьких дослідження показали, що вправи з аеробіки зменшують втому, психологічний стрес у пацієнтів, які отримували високодозову хіміотерапію та АТСК.<sup>49-50</sup>

В одному з досліджень, здійснення програми на велоергометрі в положенні лежачи протягом 30 хв кожен день протягом госпіталізації.<sup>49</sup> В іншому дослідженні, пацієнти йшли на біговій доріжці 5 днів зразу ж незабаром після завершення лікування. Тривалість вправ – 5 сесій по 3 хв протягом 1-го тижня до 1-ї сесії 30-хвилинної на 6-му тижні.<sup>50</sup>

Втома часто зустрічається у хворих на рак і призводить до негативного впливу на якість життя хворих. Вправи вважаються на даний час найбільш перспективним заходом для зниження втомлюваності у пацієнтів на рак.<sup>51</sup> Вони також призводять до поліпшення психологічного благополуччя.

Поліпшення психологічного здоров'я при раку було продемонстровано в 2-х дослідженнях при лікуванні жінок на рак молочної залози.<sup>52, 53</sup> Втома, депресія й тривога були покращенні шляхом здійснення вправ протягом 30 хвилин на день, протягом 4-5 днів на тиждень.

Дослідження показали, що атрофія м'язів у різних умовах посилюється, при таких як рак молочної залози<sup>54</sup>, тривалий постільний режим, ВІЛ-інфекції.<sup>55</sup> У рандомізованому дослідженні пацієнтів, які перенесли ТКМ, п'ятнадцять повторюваних вправ опору, що здійснюється до п'яти разів на тиждень може поліпшити м'язову масу, порівняно із сидячим контролем.<sup>56</sup>

Цікаво, рандомізоване дослідження у хворих на різні форми раку, які отримали великих доз хіміотерапії та трансплантації стовбурових клітин показало, скорочення тривалості нейтропенії, тромбоцитопенія та госпіталізації за допомогою програм по аеробіці.<sup>57</sup>

#### 23.3.2 Попередження ускладень та розвитку супутньої патології

Фізичні вправи можуть скоротити захворюваність на рак, оскільки вони редукують ризик виникнення інших захворювань, особливо серцевої коронарної недостатності, інсульту, гіпертензії, діабету, раку кишечника та остеопрозу.<sup>58</sup> Як популяційні так і непопуляційні дослідження показали, що кращий фізичний стан пов'язаний з кращою виживаністю.<sup>59</sup> Більше того, фізичні тести можуть бути предикторами виживаності.<sup>60</sup> Дослідження показали, що підвищення фізичної активності пов'язане із більш тривалою виживаністю.<sup>50</sup>

Регулярні вправи можуть також покращити ментальне здоров'я, попередити пошкодження від падіння людей похилого віку та допомогти справитися з артритом.

The Commonwealth Department of Health and Ageing рекомендує 30 хвилин середньої інтенсивності фізичну активність більшість днів на тиждень.<sup>55</sup>

Настанова - Попередження ускладень та розвитку супутньої патології	Рівень доказовості	Посилання
Дослідження показали, що підвищення фізичної активності пов'язане із більш тривалою виживаністю.	II	59

### 23.3.3 Обережність

Пацієнтів необхідно захищати від серцево-легеневих факторів ризику, які можуть бути пов'язані як із захворюванням, так із токсичністю на лікуванні.<sup>51</sup> Необхідно уникати фізичного перенавантаження вправами, особливо протягом та зразу після терапії.

Настанова – Вправи для психологічного та фізичного здоров'я	Рівень доказовості	Посилання
Регулярна аеробіка та постійна зарядка рекомендовані пацієнтам.	II-III	49, 50, 56, 57

### 23.4 Роль психотерапії в лікуванні пацієнтів

Існують докази, що деяка форма психотерапії приносить користь хворим на рак пацієнтам (як мінімум десять рандомізованих досліджень оцінки впливу психотерапії на хворих на рак).<sup>61-72</sup> Вони остаточно показали, що таке лікування покращує якість життя пацієнтів, але немає переконливих доказів того, що цей тип терапії впливає на виживаність пацієнтів. Два з цих досліджень<sup>64, 67</sup> за участю пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями, в тому числі лімфомами, показали, що психосоціальне лікування має позитивний ефект на пацієнта.

Це не рідкість, що у пацієнтів, які отримують хіміотерапію або променеву терапію як фізичні, так і психосоціальні стреси. Число рандомізованих досліджень також демонструють користь психосоціального лікування в зниженні інтенсивності нудоти і емоційного стресу для пацієнтів, які перенесли ХТ.<sup>73</sup> Ці заходи включають: релаксація з керованою уявою, поведінкову терапію (Системна десенсибілізація). Цікаво, що останні дослідження показують, що самокеровані управління стресом під час хіміотерапії є економічно більш ефективним, ніж професійне лікування.<sup>74</sup>

Концепція, що розум може змінити здоров'я є надзвичайно дивовижною, адже він дарує силу контролю над особистою долею. Різноманітні види методів контролю над розумом, в тому числі психо-соціологічна терапія, медитація, зворотній зв'язок з природою та йога, були показані для зменшення стурбованості та можливість контролювати певні фізіологічні функції. Однак, ідея, що можна змінити перебіг раку за допомогою психічного контролю не є обґрунтованим, ентузіазм для досягнення цієї терапевтичної мети може призвести до шкідливих наслідків і неадекватності пацієнта.<sup>75</sup>

Настанова – Психотерапія	Рівень доказовості	Посилання
Деяка форма психотерапії приносить користь хворим на рак пацієнтам, оскільки має позитивний вплив на якість життя хворого та, можливо, на загальне лікування лімфоми.	II	61-72

#### Коментар робочої групи:

Наведені дані свідчать про необхідність корекції психологічних проблем хворих на лімфопроліферативні захворювання, особливо під час встановлення діагнозу «лімфома» та протягом першого року. В Україні потреби онкологічних хворих в консультаціях психологів та допомозі психіатрів задовольняються досить обмежено. В деяких онкодиспансерах вже запроваджені посади медичних психологів або психотерапевтів. Зокрема, Наказом МОЗ України №33 від 23.02.2000 «При штатні

*нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я» затверджено посаду лікаря-психотерапевта в онкологічних диспансерах.*

### 23.5 Список літератури

1. Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 1995; 22: 98–111.
2. National Cancer Institute — Cancer Facts, Nutrition (PDQ). 2004 Internet: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/nutrition>.
3. Copeland EM, III, Daly JM, Dudrick SJ. Nutrition as an adjunct to cancer treatment in the adult. *Cancer Res* 1977; 37: 2451–6.
4. Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. *Cancer Pract* 1994; 2: 123–31.
5. Kellet E, Smith A, Schmerlaib Y. *The Australian Guide to Healthy Eating*. 1998. Commonwealth Department of Health and Family Services, Canberra.
6. Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, et al. Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996; 275: 1315–21.
7. Franceschi S, Serraino D, Carbone A, Talamini R, La Vecchia C. Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in the northeastern part of Italy. *Nutr Cancer* 1989; 12: 333–41.
8. Tavani A, Pregnolato A, Negri E, et al. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. *Nutr Cancer* 1997; 27: 256–60.
9. Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, et al. Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1751–8.
10. Cunningham AS. Lymphomas and animal-protein consumption. *Lancet* 1976; 2: 1184–6.
11. Ward MH, Zahm SH, Weisenburger DD, et al. Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma in Nebraska (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 422–32.
12. Ursin G, Bjelke E, Heuch I, Vollset SE. Milk consumption and cancer incidence: a Norwegian prospective study. *Br J Cancer* 1990; 61: 456–9.
13. Zhang SM, Giovannucci EL, Hunter DJ, et al. Vitamin supplement use and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women and men. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1056–63.
14. Zhang SM, Hunter DJ, Rosner BA, et al. Intakes of fruits, vegetables, and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 477–85.
15. Franceschi S, Serraino D, Bidoli E, et al. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in the north-east of Italy: a hospital-based case-control study. *Leuk Res* 1989; 13: 465–72.
16. Cartwright RA, McKinney PA, O'Brien C, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: case control epidemiological study in Yorkshire. *Leuk Res* 1988; 12: 81–8.
17. Armenian HK, Hoover DR, Rubb S, et al. Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Epidemiol* 1996; 143: 374–9.
18. Tavani A, Negri E, Franceschi S, Serraino D, La Vecchia C. Smoking habits and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in northern Italy. *Prev Med* 1994; 23: 447–52.
19. Tavani A, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C. Coffee consumption and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3: 351–6.
20. Bertolini F, Fusetti L, Rabascio C, Cinieri S, Martinelli G, Pruneri G. Inhibition of angiogenesis and induction of endothelial and tumor cell apoptosis by green tea in animal models of human high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 2000; 14: 1477–82.

21. Law G, Parslow R, McKinney P, Cartwright R. Non-Hodgkin's lymphoma and nitrate in drinking water: a study in Yorkshire, United Kingdom. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 383–4.
22. Ward MH, Mark SD, Cantor KP, Weisenburger DD, Correa-Villasenor A, Zahm SH. Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 1996; 7: 465–71.
23. Dasgupta J, Sanyal U, Das S. Vitamin E — its status and role in leukemia and lymphoma. *Neoplasma* 1993; 40: 235–40.
24. Davis S. Nutritional factors and the development of non-Hodgkin's lymphoma: a review of the evidence. *Cancer Res* 1992; 52: 5492s–5s.
25. Crotty P. Culture and food choices. In: Wahlqvist M (ed.) *Food and nutrition in Australia*. Melbourne: Cassell Aust Ltd, 1981.
26. Santich B. Australian gastronomy and the study of nutrition. In: Truswell A, Wahlqvist M (eds.) *Food habits in Australia*. Melbourne: Cassell Aust Ltd, 1981.
27. Antman K, Benson MC, Chabot J, et al. Complementary and alternative medicine: the role of the cancer center. *J Clin Oncol* 2001; 19: 55S–60S.
28. Kokal WA. The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer* 1985; 55: 273–8.
29. Camp-Sorrell D. Chemotherapy: toxicity management. *Cancer nursing. Principles and practice*. Third edn. 1993; Ch.16, 331-6.
30. Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM. Glutamate ameliorates experimental vincristine neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 410–5.
31. Corman LC. The relationship between nutrition, infection, and immunity. *Med Clin North Am* 1985; 69: 519–31.
32. Balducci L, Hardy C. Cancer and malnutrition — a critical interaction: a review. *Am J Hematol* 1985; 18: 91–103.
33. Todd J, Schmidt M, Christain J, Williams R. The low-bacteria diet for immunocompromised patients. Reasonable prudence or clinical superstition? *Cancer Pract* 1999; 7: 205–7.
34. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on nonrelapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 461–8.
35. Fleming DR, Rayens MK, Garrison J. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. *Am J Med* 1997; 102: 265–8.
36. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi FF. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183–90.
37. Guiot HF, Biemond J, Klasen E, Gratama JW, Kramps JA, Zwaan FE. Protein loss during acute graft-versus-host disease: diagnostic and clinical significance. *Eur J Haematol* 1987; 38: 187–96.
38. Milligan DW, Quick A, Barnard DL. Vitamin B12 absorption after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1472–4.
39. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 833–8.
40. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47: 3309–16.
41. Mulder PO, Bouman JG, Gietema JA, et al. Hyperalimentation in autologous bone marrow transplantation for solid tumors. Comparison of total parenteral versus partial parenteral plus enteral nutrition. *Cancer* 1989; 64: 2045–52.
42. Roberts SR, Miller JE. Success using PEG tubes in marrow transplant recipients. *Nutr Clin Prac* 1998; 13: 74–8.

43. Lin CM, Abcouwer SF, Souba WW. Effect of dietary glutamate on chemotherapy-induced immunosuppression. *Nutrition* 1999; 15: 687–96.
44. Klimberg VS, McClellan JL, Claude H, Organ, Jr. Honorary Lectureship. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg* 1996; 172: 418–24.
45. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 339–44.
46. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 821–8.
47. MacBurney M, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 1263–6.
48. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 117–22.
49. Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2273–7.
50. Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H, Kanz L, Mertelsmann R, Keul J. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997; 79: 1717–22.
51. Winningham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome: a rehabilitation approach. *Cancer* 2001; 92: 988–97.
52. Mock V, Dow KH, Meares CJ, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1997; 24: 991–1000.
53. Segar ML, Katch VL, Roth RS, et al. The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25: 107–13.
54. Cunningham BA, Morris G, Cheney CL, Buergel N, Aker SN, Lenssen P. Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 558–63.
55. Developing an Active Australia: A framework for action for physical activity and health. 1998. Commonwealth Department of Health and Ageing, Canberra.
56. al Majid S, McCarthy DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs* 2001; 2: 186–97.
57. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 1997; 90: 3390–4.
58. Nieman DC, Cook VD, Henson DA, et al. Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int J Sport Med* 1995; 16: 334–7.
59. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793–801.
60. Balady GJ. Survival of the fittest — more evidence. *N Engl J Med* 2002; 346: 852–4.
61. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1719–26.
62. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2: 888–91.
63. Kogon MM, Biswas A, Pearl D, Carlson RW, Spiegel D. Effects of medical and psychotherapeutic treatment on the survival of women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 225–30.

64. Richardson JL, Shelton DR, Krailo M, Levine AM. The effect of compliance with treatment on survival among patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1990; 8: 356–64.
65. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 681–9.
66. Kuchler T, Henne-Bruns D, Rappat S, et al. Impact of psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: survival results of a trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 322–35.
67. Ratcliff MA, Dawson AA, Walker LG. Eysenck Personality Inventory L-scores in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's Lymphoma. *Psychooncology* 1995; 4: 39–45.
68. Edelman S, Lemon J, Bell DR, Kidman AD. Effects of group CBT on the survival time of patients with metastatic breast cancer. *Psychooncology* 1999; 8: 474–81.
69. Ilnyckyj A, Farber J, Cheang MC, Weinerman BH. A randomized controlled trial of psychotherapeutic intervention in cancer patients. *Ann R Coll Surg Can* 1994; 27: 93–6.
70. Cunningham AJ, Edmonds CV, Jenkins GP, Pollack H, Lockwood GA, Warr D. A randomized controlled trial of the effects of group psychological therapy on survival in women with metastatic breast cancer. *Psychooncology* 1998; 7: 508–17.
71. Linn MW, Linn BS, Harris R. Effects of counseling for late stage cancer patients. *Cancer* 1982; 49: 1048–55.
72. Classen C, Butler LD, Koopman C, et al. Supportive-expressive group therapy and distress in patients with metastatic breast cancer: a randomized clinical intervention trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 494–501.
73. Schneiderman N, Antoni MH, Saab PG, Ironson G. Health psychology: psychosocial and biobehavioral aspects of chronic disease management. *Annu Rev Psychol* 2001; 52:555–80.
74. Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, Chirikos TN, Small BJ, Ruckdeschel JC. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2851–62.
75. Cassileth BR. The social implications of mind-body cancer research. *Cancer Invest* 1989; 7:361–4.



## РОЗДІЛ 24 АЛЬТЕРНАТИВНА ТА НЕТРАДИЦІЙНА ТЕРАПІЯ

### 24.1 Вступ

Пацієнти з лімфоною, так як і хворі з іншими видами онкологічних захворювань, часто шукають методів лікування не призначених лікарем. Бажання пацієнтів шукати додаткових або альтернативних методів лікування часто є проявом їх бажання приймати участь в контролі над хворобою. Спеціаліст галузі охорони здоров'я, цінуючи прагнення пацієнта показує розуміння його проблеми, це може дати можливість більш відкрито спілкуватись з хворим. Ці лікувальні практики, є методами лікування клінічне значення яких в більшості випадків не доведене<sup>1</sup>, їх часто розглядають як додаткові або альтернативні. Немає чітко встановленого визначення альтернативних методів лікування, головним чином, тому що такі методи лікування включають в себе величезну кількість різних практик і систем лікування. В літературі деякі лікарі, практикуючи нетрадиційну медицину, намагаються розрізнити "альтернативні" і "додаткові" методи лікування раку. Альтернативна терапія включає в себе будь-які непідтверджені методи лікування, які пропагуються як лікування раку на місці.<sup>2,3</sup> Недавні огляди не знайшли ніяких доказів, що підтверджують, що будь-яка альтернатива терапія можевилікувати рак.<sup>4-6</sup> Підтримка методів альтернативної терапії піднімає деякі етичні питання, такі як уникання пацієнтами ефективного лікування, створення помилкових надій і фінансових витрат.<sup>2</sup> Додаткове лікування визначається тими, хто практикує в цій галузі, як лікування, що доповнює основне для підвищення якості життя. Деякі додаткові методи лікування працюють в рамках алопатичної або традиційної медицини, інші мають абсолютно інше походження і відбивають поняття здоров'я і хвороби, що істотно відрізняються від таких в західній медицині.<sup>7</sup> У ряді досліджень з участю хворих на рак запропоновано найбільш популярну причину для пошуку альтернативних або додаткових методів лікування, це поліпшення якості життя і кращий контроль над долею.<sup>8</sup> Цікаво, що деякі дослідження показують, що пацієнти, які вдаються до пошуку альтернативних методів лікування насправді мають більш низьку якість життя.<sup>9, 10,11</sup>

### 24.2 Останні тенденції та соціо-демографічні фактори

Опитування кінця ХХ століття показали, що методи альтернативного та нетрадиційного лікування були використані 25-50% в загальній популяції промислово розвинутих країн<sup>6,12-14</sup>, і до 85% в країнах, що розвиваються.<sup>15</sup> В деяких країнах, кількість відвідувань лікарів альтернативної медицини було більше, ніж кількість відвідувань основного лікаря.<sup>12</sup> Ця тенденція зростає.<sup>16</sup>

Немає опублікованих даних про застосування альтернативної та додаткової терапії саме у хворих на лімфому. Тим не менше, широкомасштабні дослідження онкологічних хворих часто включають групу пацієнтів, що має назву "гематологічний рак". Пацієнти з лімфоною або раком головного мозку/ЦНС більш ймовірно можуть шукати альтернативні методи лікування.<sup>8, 18</sup> Ключовими предикторами використання альтернативної терапії у хворих на рак в Австралії виявились молодший вік та сімейний статус (позитивний зв'язок), і рівень задоволеності традиційним лікуванням (негативний зв'язок).<sup>17</sup> Інші характеристики, що постійно повідомляють міжнародні та місцеві дослідження включають більш високі доходи і освіту.<sup>16,17,19-21</sup> Пацієнти часто намагаються використовувати декілька альтернативних методів лікування - більше 75% намагаються використати два або більше методів.<sup>17</sup> В Австралії, оцінка щорічних національних витрат на засоби альтернативної медицини та відвідування таких спеціалістів перевищує \$ 900 мільйонів.<sup>18</sup>

Навіть в кінці ХХ століття, з уст в уста залишається звичайний метод пошуку спеціалістів альтернативної терапії.<sup>20</sup> З появою комп'ютерних технологій, пацієнти мають легкий доступ до сотень сайтів в Інтернеті, що може змінити зразок напрямку такого хворого.

Значна частина пацієнтів, які використовують альтернативні методи лікування не обговорюють це зі своїм лікарем.<sup>12,17</sup> Найбільш часто згадувана причина того, що пацієнт не зізнається у використанні альтернативних методів терапії, які він використовує є те, що лікар не запитував.<sup>22</sup> Дані свідчать про те, що використання альтернативної та нетрадиційної терапії не обходиться без ризику. Побічні ефекти коливаються в діапазоні

від 0,2% до 31%, в тому числі і смерть.<sup>15, 22,23</sup> Побічні ефекти, пов'язані з травами можуть бути наслідком специфічних властивостей цих рослин або радіоактивного забруднення, неправильної ідентифікації, фальсифікації, і недоречної реклами продуктів, тому що дотримання суворої належної виробничої практики не вимагається.

### 24.3 Підтвердження альтернативної та нетрадиційної терапії

В літературі не наведено конкретних даних про альтернативну терапію саме при лімфомах. Огляд деяких загальних альтернативних і додаткових лікарських засобів наведені нижче:

#### 24.3.1 Трави та пов'язані з ними препарати

Щорічні продажі продуктів з рослинної сировини є багатомільйонною індустрією в усьому світі. Багато рослинних продуктів складаються з декількох з'єднань і часто буває важко визначити основний активний компонент (ти). Так як ці кошти не піддаються державному регулюванню, як звичайні лікарські засоби, деякі з них пройшли формальну перевірку на ефективність та безпеку. Дійсно, в деяких випадках, виникнення побічних ефектів може бути пов'язано з вмістом в препараті більше однієї сполуки. Таким чином, звичайні фармакологічні знання ізоляції та синтезу активних інгредієнтів часто не забезпечують створення життєздатної опції. Сучасні фармацевтичні препарати отримані шляхом ізоляції активних інгредієнтів з рослин.

Декілька використовуваних рослинних продуктів складаються лише з одного компоненту. Деякі з них були представлені для клінічних досліджень. Нижче наводиться огляд трав, що мають відношення до хворих на рак, на основі достатніх даних, а також систематичних оглядів і мета-аналізів.<sup>23, 24</sup>

Настанова – Трави і супутні продукти в загальному використанні			Рівень доказовості	Посилання
Загальна назва	Показання	Доказ ефективності		
Алое вера	Різні	Низький	IV	23
Конопля	Нудота/блювання	Хороший	II*	24
Імбир	Нудота/блювання	Схвалення	III	23
Жень-шень	Різні	Низький	IV	23,25
Кава	Тривожність	Хороший	II	23,25
Омела	Рак	Низький	IV	23
Акулячий хрящ	Рак	Низький	III	23
Звіробій	М'яка/ помірна депресія	Хороший	II	23,25
Валеріана	Безсоння	Схвалення	III	23

\*Ефективність порівнювалася з антиеметиками помірної ефективності

Чи є докази для твердження, що «природні» продукти безпечні? Хоча відомо, що «природні» продукти безпечні, є свідчення, що вони можуть завдати шкоди що деякі з них токсичні.<sup>11, 15</sup> Достовірно про шкоду таких препаратів не відомо, так як немає відповідних звітів про їх шкідливий вплив. Крім того, відсутність принципів і стандартів обробки, виробництва і зберігання продуктів з рослинної сировини може призвести до сильного забруднення або виготовлення продуктів, які володіють певною токсичністю.<sup>23</sup>

Є багато даних про взаємодію лікарських засобів<sup>25,26</sup>, наприклад:

- Гінкго, імбир, часник, піретрум можуть перешкодити дії антикоагулянтів
- Женьшень може підвищити артеріальний тиск (проблематично, особливо в пацієнтів, схильних до тромбоцитопенії)
- сусла Святого Іоанна заважає печінковому метаболізму цитохрому P450
- Котячий кіготь (Уна де Гато) може зменшувати кількість еритроцитів у пацієнтів, які отримують хіміотерапію
- Ко-ензим Q10 підвищує рівень потенційно токсичних метаболітів у хворих, які отримують хіміотерапію.

Деякі рослинні продукти підвищують чутливість шкіри до променевої терапії. Деякі взаємодіють з анестетиками та мають вплив на артеріальний тиск. Трави, такі як часник, піретрум, імбир і гінкго мають антикоагулянтну дію. Ризик взаємодії ліків і трав'яних сполук є найвищим для хворих з нирковою та печінковою дисфункцією. Кілька австралійських і зарубіжних досліджень показали, що частота побічних ефектів коливалася від <1% до вище, ніж 31%. Летальні наслідки також мали місце.<sup>11, 15</sup>

### 24.3.2. Акупунктура

Голковколювання є одним з декількох елементів традиційної китайської медицини.<sup>27</sup> Це працює завдяки стимуляції акупунктурних точок голкою, тиском, електричним струмом або лазером. Існує маса літератури про акупунктуру. Незважаючи на кілька сотень клінічних контрольованих досліджень, результати часто суперечливі, що пов'язано з дизайном дослідження, розміром вибірки та іншими методологічними проблемами. Ризики, пов'язаних з акупунктурою рідкісні. Вони включають в себе інфекції (проблематично у хворих з панцитопенією) і пневмоторакс. Біль і незначні кровотечі у місцях впливу є звичайними, але транзиторними побічними ефектами.

Є докази ефективності застосування акупунктури при лікуванні нудоти та блювоти (ПХТ-асоційованої та постопераційної), так як і при лікуванні болю в спині, зубного болю, мігрені.<sup>27</sup> Тим не менше, є необхідним вивчення порівняння ефективності акупунктури з стандартними антиеметиками та анальгетиками.

### 24.3.3 Гомеопатія

Гомеопатія базується на двох протилежних принципах: закон подібності (тобто лікування подібного подібним) і тому, що дуже потенційовані (розведені) дози можуть бути ефективними. Суперечка в тому, що ці засоби містять одну молекулу вихідної речовини. Мета-аналіз всіх рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень привів до висновку, що клінічний ефект гомеопатії реалізується не завдяки ефекту плацебо.<sup>28</sup> Питання про те, які засоби мають місце в лікуванні лімфоми залишається без відповіді.

### 24.3.4 Мануальна терапія

Існує цілий ряд лікувальних підходів, які включають деякі види контакту тіла або маніпуляцій. До них відносяться: масаж, рефлексотерапія, мануальна терапія, ароматерапія. Були проведені малі випробування, що не показали або показали сумнівні переваги даних методів у боротьбі з симптомами, що пов'язані з раком.<sup>3, 4</sup>

### 24.3.5 Гіпнотерапія

Було проведено декілька клінічних досліджень для оцінки лікування пов'язаної з раком нудоти та болю. При огляді цього питання зроблено висновок, що дані схвалені, але непереконливі.<sup>29</sup>

### 24.3.6 Медитація

Медитація це загальний термін, що описує процес, при якому людина відключається від сторонніх думок. Фізіологічні ефекти медитації такі ж як і глибокої релаксації. Існують дані з

контрольованих клінічних досліджень, що свідчать, що релаксація індукована медитацією може бути використана клінічно для контролю серцево-судинних факторів ризику та хронічного болю і тривоги. Це може бути корисним для пацієнтів, хворих на рак.<sup>25</sup> Можливі побічні ефекти медитації включають напругу, тривогу, депресію. Пацієнти з психотичними розладами або з пограничними станами повинні уникати медитації.<sup>25</sup>

#### 24.3.7 Релаксація

Діапазон технік релаксації створює труднощі в оцінці ефективності даного виду терапії. Тим не менш, кілька рандомізованих контрольованих досліджень показують деякий позитивний ефект релаксації, такий як зменшення стресу і болю, і покращення якості життя у хворих на рак.<sup>3, 30</sup> Є необхідність в проведенні досліджень, щоб визначити на скільки ефективна релаксація в порівнянні з традиційним лікуванням.

#### 24.3.8 Духовне зцілення

Духовне зцілення було визначено як пряма взаємодія між однією людиною і пацієнтом, з метою поліпшення стану пацієнта або лікування недугу.<sup>31</sup> Лікування може відбуватися при особистому контакті або на відстані (іноді великій). Такі методики включають цілительний дотик, Рейки, зцілення вірою, молитвою. Під цілительним дотиком, наприклад, розуміють ефект, що реалізується в результаті потоку енергії від цілителя до пацієнта. "Цілителі", уявляють, що потік енергії вони можуть блокувати своїми руками. Можливість за допомогою дотику відчувати енергетичне поле була спростована в останньому дослідженні.<sup>32</sup>

#### Ключові положення

Немає ніяких доказів про те, що нетрадиційна альтернативна медицина здатнавилікувати лімфому.

Альтернативні препарати повинні бути поставлені під сумнів, коли є підозра на реакцію і включені у звітні повідомлення.

Настанови – Оцінка практики та засобів комплементарної та альтернативної медицини	Рівень доказовості	Посилання
Деякі рослинні продукти підвищують чутливість шкіри до впливу променевої терапії. Деякі взаємодіють з анестетиками і спричиняють коливання артеріального тиску. Трави, такі як часник, піретрум, імбир і гінкго мають антикоагулянтну дію. Ризик взаємодії ліків і трав'яних засобів є найвищим для хворих з нирковою та печінковою дисфункцією.	IV	23
Є докази ефективності акупунктури при лікуванні нудоти та блювання (і індукованих хіміотерапією, і постопераційних)	II	27

#### 24.4 Обговорення альтернативної та нетрадиційної терапії з пацієнтом

Спілкування між лікарем і пацієнтом повинно включати прямі питання і документальну інформацію, тому що пацієнт не повинен розглядати натуральні продукти як ліки. Добре знання методів альтернативної терапії дозволяє лікарю відверто говорити з пацієнтом. Це не означає схвалювати. Це дає можливість забезпечити хороше розуміння потреби пацієнта в лікуванні лімфому, тобто лікування пацієнта, а не лише захворювання.

Лікар, який володіє інформацією про методи альтернативного лікування, повинен попередити пацієнта про засоби, що протипоказані під час хіміотерапії, хірургічного втручання чи променевої терапії, а також про фінансові витрати на нетрадиційні методи лікування.

Лікарі повинні виявляти повагу до переконань і цінностей пацієнта, гарантувати пацієнту, що він також приймає участь у прийнятті рішення щодо лікування і мати на увазі, що пацієнти користуються цими методами по різних причинах.

Пацієнти потребують відповідей на питання про клініки, веб-сайти і практиків, які стверджують, що лікують рак.

Лікар повинен завоювати довіру пацієнта так, щоб пацієнт не відчув обмеження в обговоренні альтернативних методів лікування. Правда науково обгрунтована інформація, або недостатність такої, це може бути все, чого шукає пацієнт.

Якщо лікар не знайомий з інформацією про таке лікування, Центр інформації про отрути може надати необхідну інформацію.

#### 24.5 Список літератури

1. Eskinazi DP. Factors that shape alternative medicine. *JAMA* 1998; 280: 1621-3.
2. Cassileth BR. Complementary and alternative cancer medicine. *J Clin Oncol* 1999; 17: 44-52.
3. Ernst E. Complementary therapies in palliative cancer care. *Cancer* 2001; 91: 2181-5.
4. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer* 1998; 83: 777-82.
5. Schraub S. Unproven methods in cancer: a worldwide problem. *Support Care Cancer* 2000; 8: 10-5.
6. Antman K, Benson MC, Chabot J et al. Complementary and alternative medicine: the role of the cancer center. *J Clin Oncol* 2001; 19: 55S-60S.
7. Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. The persuasive appeal of alternative medicine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1061-5.
8. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2505-14.
9. Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1733-9.
10. Tannock IF, Warr DG. Unconventional therapies for cancer: a refuge from the rules of evidence? *CMAJ* 1998; 159: 801-2.
11. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-52.
12. Morris KT, Johnson N, Homer L, Walts D. A comparison of complementary therapy use between breast cancer patients and patients with other primary tumor sites. *Am J Surg* 2000; 179: 407-11.
13. Astin JA, Marie A, Pelletier KR, Hansen E, Haskell WL. A review of the incorporation of complementary and alternative medicine by mainstream physicians. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2303-10.
14. Drew AK, Myers SP. Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. *Med J Aust* 1997; 166: 538-41.
15. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569-75.
16. Paltiel O, Avitzour M, Peretz T et al. Determinants of the use of complementary therapies by patients with cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2439-48.

17. Sawyer MG, Gannoni AF, Toogood IR, Antoniou G, Rice M. The use of alternative therapies by children with cancer. *Med J Aust* 1994; 160: 320-2.
18. MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. *Lancet* 1996; 347: 569-73.
19. Zollman C, Vickers A. ABC of complementary medicine. Users and practitioners of complementary medicine. *BMJ* 1999; 319: 836-8.
20. Begbie SD, Kerestes ZL, Bell DR. Patterns of alternative medicine use by cancer patients. *Med J Aust* 1996; 165: 545-8.
21. Downer SM, Cody MM, McCluskey P et al. Pursuit and practice of complementary therapies by cancer patients receiving conventional treatment. *BMJ* 1994; 309: 86-9.
22. Rao JK, Mihaliak K, Kroenke K, Bradley J, Tierney WM, Weinberger M. Use of complementary therapies for arthritis among patients of rheumatologists. *Ann Intern Med* 1999;131: 409-16.
23. O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med* 1998; 7: 523-36.
24. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol* 2005; 6: 35-42.
25. Ernst E. A primer of complementary and alternative medicine commonly used by cancer patients. *Med J Aust* 2001; 174: 88-92.
26. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-75.
27. NIH Consensus Development Panel on Acupuncture. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA* 1998; 280: 1518-24.
28. Mathie RT. The research evidence base for homeopathy: a fresh assessment of the literature. *Homeopathy* 2003; 92: 84-91.
29. Genuis ML. The use of hypnosis in helping cancer patients control anxiety, pain, and emesis: a review of recent empirical studies. *Am J Clin Hypn* 1995; 37: 316-25.
30. Vickers AJ, Cassileth BR. Unconventional therapies for cancer and cancer-related symptoms. *Lancet Oncol* 2001; 2: 226-32.
31. Hodges RD, Scofield AM. Is spiritual healing a valid and effective therapy? *J R Soc Med* 1995; 88: 203-7.
32. Rosa L, Rosa E, Sarner L, Barrett S. A close look at therapeutic touch. *JAMA* 1998; 279: 1005-10.

**РОЗДІЛ 25 ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ*****Коментар робочої групи:***

*Робоча група вважає недоцільним переклад даного фрагменту настанови у зв'язку з неактуальністю для України.*

## РОЗДІЛ 26 ОСТАННІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ВПЛИВ АНТИ-CD20 МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ НА ЛІКУВАННЯ ЛІМФОМ

### 26.1 Вступ - ритуксимаб

Після завершення проектів призначених для керівних принципів на початку 2004 року, у грудні того ж року на нараді Американського Товариства Гематологів була опублікована ціла низка важливих досліджень, які стосувались лімфом низької ступеня злоякісності та агресивних лімфом. Ці дослідження пов'язані зокрема із використанням химерних людських/мишачих анти-CD20 моноклональних антитіл (ритуксимаб, Мабтера). По структурі ритуксимаб являє собою імуноглобулін, його молекула складається з мишачих варіабельних фрагментів легких і важких ланцюгів та людського постійного сегменту. Його використання описано в розділах 12 і 13. Це антитіло детально вивчали *in vitro*, воно здатне розчиняти (піддавати лізису) CD-20 позитивні клітини шляхом активації комплементу або антитіл-залежної клітинної цитотоксичності. Воно має і інші механізми дії, які включають індукцію апоптозу, блокування G1S переходу, і порушення диференціювання. CD-20 знаходяться на поверхні В-лімфоцитів і експресуються в більшості неходжкінських В-клітинних лімфом. Це необхідно для регуляції клітинного циклу і диференціювання.<sup>1</sup>

В даний час в Австралії вищеописане застосовується згідно системи PBS, де схваленими показаннями до застосування ритуксимабу є рецидивуюча або рефрактерна В-клітинна лімфома низького ступеня злоякісності, рецидивуюча або рефрактерна фолікулярна В-клітинна лімфома, або CD-позитивна дифузна крупноклітинна В-клітинна неходжкінська лімфома, у пацієнтів старше 60 років (у складі комбінованої хіміотерапії). Нова інформація, яка з'явилася протягом 2004 і в 2005 році буде доповнена показаннями до застосування ритуксимабу в лікуванні лімфом.

### 26.2 Лімфоми низького ступеня злоякісності - нові показання до застосування ритуксимабу

Німецька Дослідницька група з вивчення лімфом низького ступеня злоякісності (GLSG) показала, що додавання ритуксимабу до комбінації флударабін, циклофосамід і мітоксантрон (FCM) значно збільшує протипухлинний ефект і продовжує виживання пацієнтів з рецидивуючими і рефрактерними фолікулярними лімфомами та лімфомами з клітин мантийної зони.<sup>1</sup> Було проведено рандомізоване дослідження, в досліджувану групу увійшло 147 хворих. Протипухлинний ефект при застосуванні схеми R-FCM був досягнутий в 79% випадків, у тому числі 33% повних ремісій, в порівнянні з 58% та 13% повних ремісій при застосуванні лише FCM. Режим лікування за допомогою R-FCM значно покращує показники виживання без прогресування і загальне виживання. Стосовно побічних ефектів в обох досліджуваних групах суттєвих відмінностей не було.

Однак, в окремих дослідженнях, проведених однією і тією ж групою, додавання ритуксимабу до СНОР хіміотерапії мало суттєвий вплив на тривалість ремісії при фолікулярній лімфомі, але не у випадках лімфоми з клітин мантийної зони. Німецька Дослідницька група з вивчення лімфоми низького ступеня злоякісності почала проводити два паралельних дослідження, які стосувалися фолікулярної лімфоми та лімфоми з клітин мантийної зони.<sup>2</sup> Одне з них було проспективним рандомізованим дослідженням в межах якого порівнювалась ефективність застосування схеми R-СНОР і звичайної СНОР. За цим настав другий етап рандомізації в стадії ремісії з підтримкою інтерфероном в порівнянні з мієлоаблятивною радіохіміотерапією з подальшою трансплантацією стовбурових клітин у пацієнтів віком до 60 років. Всі старші за віком пацієнти отримували підтримуючу терапію інтерфероном. Стадії захворювання цих пацієнтів визначені у презентаційній виписці.

Виявилось, що у групі із фолікулярною лімфоною, лікування за допомогою R-СНОР мало позитивний вплив на тривалість виживання без прогресування, яке раніше досягалося тільки за допомогою хіміотерапії з подальшою трансплантацією периферичних стовбурових клітин. Крім того, спостерігався значно вищий рівень пухлинної відповіді і збільшення тривалості ремісії у пацієнтів з лімфоною з клітин мантийної зони. Проте, ніякої різниці не було виявлено щодо виживання без прогресування після лікування за допомогою R-СНОР в порівнянні з лікуванням за допомогою СНОР і подальшого лікування інтерфероном або трансплантації стовбурових клітин периферичної крові. Таким чином, при фолікулярній лімфомі,



додавання ритуксимабу до СНОР-терапії має тривалий позитивний ефект, з істотним впливом на подальше лікування в період ремісії. У випадку лімфоми з клітин мантийної зони, позитивний ефект від ритуксимабу полягає в обмеженні періоду індукції ремісії.<sup>2</sup>

Привертають увагу дані, які свідчать, що додавання ритуксимабу до хіміотерапії у пацієнтів, які раніше не піддавались лікуванню збільшує тривалість безподієвого виживання та тривалість ремісії.

Інститут Раку Roswell Park повідомив результати дев'ятирічного спостереження за пацієнтами із лімфомою низького степеня злоякісності або із фолікулярною неходжкінською лімфомою (включаючи пацієнтів без попереднього лікування), яких лікували за допомогою ритуксимабу в поєднанні з хіміотерапією по схемі СНОР. Загальний протипухлинний ефект склав 100%, при цьому 87% пацієнтів досягли повної ремісії. Середній період часу до прогресування та рецидиву захворювання склав 82,3 місяців і 83,5 місяців відповідно. Автори прийшли до висновку, що поєднання ритуксимабу зі схемою СНОР забезпечувало більш тривалий період протипухлинного ефекту у пацієнтів з рецидивуючою або вперше діагностованою індолентною неходжкінською лімфомою.<sup>3</sup>

Крім того, перший аналіз GELA-GOELAMS FL-2000 дослідження пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не проходили лікування, був представлений на нараді ASH в 2004 році. Пацієнти були рандомізовані в групу для проходження лікування по схемі СНОР- що містив етопозид в поєднанні з інтерфероном, в порівнянні з подібним режимом лікування, в якому було додано шість введень ритуксимабу. Перший аналіз даних у цій спробі продемонстрував значне поліпшення пухлинної відповіді при використанні ритуксимабу. В контрольній групі безподієве виживання 2,5 роки склало 62%, в порівнянні з 78% в групі ритуксимабу.<sup>4</sup>

На нараді ASH в 2004 році, Східна Німецька Дослідницька група також представила результати проспективного дослідження III фази методом рандомізації порівнюючи ефективність комбінації ритуксимаб плюс хіміотерапія по схемі МСР (мітоксантрон, хлорамбуцил, преднізолон) в порівнянні з застосуванням лише МСР при індолентній неходжкінській лімфомі та лімфомі з клітин мантийної зони. 358 пацієнтів були обрані шляхом рандомізації. Загальний протипухлинний ефект в групі хворих, яким проводили хіміотерапевтичне лікування за схемою RMCP склав 85,5%, в порівнянні з 65,5% в групі МСР. Термін безподієвого виживання (EFS) в групі хворих, що отримували RMCP значно перевищував такий в групі МСР. Середня тривалість безподієвого виживання для групи МСР склала 19 місяців, і на даному етапі безподієве виживання для RMCP - 73%.<sup>5</sup>

Також, Американська/Канадська дослідницька група представила результати рандомізованого дослідження, в рамках якого оцінювалась ефективність хіміотерапії за схемою СVP з або без підтримки ритуксимабу у пацієнтів з індолентною лімфомою. Для дослідження було обрано 332 пацієнта після хіміотерапії для проходження або чотирьох циклів ритуксимабу або для спостереження. Оцінювали виживання без прогресування на другому і четвертому році, що становило 74% проти 42% і 59% проти 34% для режиму лікування за допомогою ритуксимабу і спостереження відповідно. Оцінене двох-річне виживання, що становило 95% для групи ритуксимабу і 91% для групи спостереження відповідно.<sup>6</sup>

Швейцарська група з клінічних досліджень раку (SAKK) провела рандомізоване дослідження, де порівнювали стандартний режим введення ритуксимабу з більш тривалим лікуванням у 200 хворих з вперше діагностованою або рефрактерною рецидивуючою фолікулярною лімфомою.<sup>7</sup> Всі пацієнти отримували стандартне лікування - ритуксимаб 375 мг / м<sup>2</sup> на тиждень 4 рази - або були рандомізовані в групу, яким ритуксимаб вводився кожних 2 місяці 4-разово. В дослідження були включені хворі з I-IV ст. захворювання. Зі 185 пацієнтів, які підлягали оцінці, відсоток загальної пухлинної відповіді склав 67% у пацієнтів, які раніше не проходили курс хіміотерапії та 46% у хворих, яких попередньо лікували. Пацієнтів, при лікуванні яких було отримано позитивний ефект або стабілізацію (12 тиж) процесу рандомізували або для припинення лікування або для тривалої терапії ритуксимабом. У середньому, при спостереженні протягом 35 місяців, середнє значення безподієвого виживання склало 12 місяців в групі без лікування проти 23 місяців в групі із тривалим лікуванням. Різниця була особливо помітна у пацієнтів, які раніше не проходили курс хіміотерапії (19 проти 36

місяців), а також у пацієнтів, які реагували на індукційну терапію (16 проти 36 місяців). Був зроблено висновок, що у хворих з фолікулярною лімфою призначення чотирьох додаткових доз ритуксимабу з восьми-тижневими інтервалами значно покращилось безподієве виживання.

Richard Fisher на нараді ASH у 2004 році представив статтю під назвою “Нові методи в лікуванні фолікулярної лімфоми”. Він показав, що використання моноклональних антитіл в терапії фолікулярної лімфоми мало значний позитивний вплив на термін виживання без прогресування і загальне виживання, тим самим повністю змінивши погляди на лікування фолікулярної лімфоми.<sup>8</sup>

<b>Настанова – лімфома низького ступеня злоякісності – агресивна комбінована хіміотерапія</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
У випадках, коли доцільним є застосування комбінованої хіміотерапії, додавання ритуксимабу покращує повну пухлинну відповідь і її тривалість .	II	1-8

### **26.3 Дифузна крупноклітинна В-клітинна лімфома є новим показом до застосування ритуксимабу**

На нараді ASH 2004 року GELA група представила результати довготривалого дослідження хіміотерапії за схемою R-CHOP в порівнянні з CHOP у літніх пацієнтів з дифузною крупноклітинною лімфою. П'ятирічне безподієве виживання при застосуванні R-CHOP склало 47% проти 29% при застосуванні CHOP. П'ятирічне загальне виживання склало 58% проти 45%. Було зроблено висновок, що результати даного дослідження продовжують демонструвати основні переваги додавання ритуксимабу до схеми CHOP при лікуванні хворих з крупноклітинною В-клітинною лімфою (у віці старше 60).<sup>9</sup>

Michael Pfreundschuh представив результати дослідження MinT, що було першим аналізом завершеного міжнародного дослідження Мабтери в молодих людей або хворих (молодших за 60 років) з дифузною крупноклітинною В-клітинною лімфою з низьким ризиком. Було встановлено, що додавання ритуксимабу до режиму лікування за схемою CHOP значно покращує результати лікування усіх пацієнтів зі сприятливим прогнозом з ІРІ = 0 і без великої пухлинної маси.<sup>10</sup>

<b>Настанова– дифузна крупноклітинна лімфома</b>	<b>Рівень доказовості</b>	<b>Посилання</b>
У пацієнтів віком до і після 60 років, які лікуються хіміотерапією CHOP, результати лікування покращуються за рахунок додавання ритуксимабу	II	9,10

### **26.4 Список літератури**

1. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064–71.

2. Hiddemann W, Forstpointner R, Kneba M, et al. The addition of rituximab to combination chemotherapy with CHOP has a long lasting impact on subsequent treatment in remission in follicular lymphoma but not in mantle cell lymphoma: results of two prospective randomized studies of the German Low Grade Lymphoma Study Group. 2004. American Society of Haematology (ASH).

3. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-Lopez AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CODOX-M: chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4711–6.
4. Salles G, Foussard C, Mounier N, et al. Rituximab added to aIFN+CHVP improves the outcome of follicular lymphoma in patients with a high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomized trial in 359 patients. 2004. American Society of Haematology (ASH).
5. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (R-MCP versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL). 2004. American Society of Haematology (ASH).
6. Hochster H, Weller E, and Ryan T. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). 2004. ASCO.
7. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–23.
8. Fisher RI, LeBland M, Press OW, et al. New treatment options have changed the natural history of follicular lymphoma. 2004. American Society of Haematology (ASH).
9. Coiffier B, Geugler P, Sebban C, et al. Long term results of the GELA study, R-CHOP vs CHOP in elderly patients with diffuse large C-cell lymphoma. 2004. American Society of Haematology (ASH).
10. Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D, et al. First analysis of the completed Mabthera international (MinT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favourable subgroup with IPI=0 and no bulky disease. 2004. American Society of Haematology (ASH).

**ДОДАТОК 1. ПРОЦЕС РОЗРОБКИ НАСТАНОВ**

*Детально з процесом розробки клінічної настанови *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma* можна ознайомитись за адресою*

[http://www.nhmrc.gov.au/files\\_nhmrc/publications/attachments/cp107.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/cp107.pdf).

## ДОДАТОК 2. ГЛОССАРІЙ

**Живіт** – частина тіла між грудною кліткою та стегнами, яка містить шлунок, кишечник, печінку, сечовий міхур та нирки.

**Адьювантна хіміотерапія** – це така хіміотерапія яка використовується додатково, а не є основним лікуванням.

**Поширений рак** - такий вид раку який метастазує та/або навряд чи будевилікуваний

**Адріаміцин А** – цитотоксичний агент або препарат, який використовується при хіміотерапії для знищення ракових клітин або клітин лімфоми.

**Етіологія** – причина або причинність.

**Рівень відповідний віку** – процедура, яка визначає відповідні віку рівні, наприклад смерті, призначені для мінімізації ефектів впливу віку на певні події при порівнянні показників у різних популяціях.

**Агресивний** – слово, що характеризує швидко прогресуюче ракове захворювання.

**Аллогенний** – тканина від донора.

**Альфа** – інтерферон – глікопротеїн, який використовується у лікуванні раку. Однією з його дій є пригнічення росту клітин.

**Альтернативна терапія** - термін, що використовується для опису будь - якого виду терапії, окрім хірургічного, хіміотерапії та променевої терапії. До неї відноситься дієтотерапія, вітамінотерапія та гомеопатія. (див. Додаткові методи лікування).

**Антитіла** – білок, який виробляється в лімфатичній тканині, для знищення збудників інфекцій та інших потенційно шкідливих чинників в організмі.

**Антикоагулянт** – речовина, що перешкоджає згортанню крові.

**Тривога** – відчуття немотивованого страху, що супроводжується такими відчуттями як серцебиття та потовиділення. Пацієнти мають відчуття небезпеки чи майбутніх нещастя.

**Аферез** – процес при якому з крові тимчасово видаляються один або кілька формених елементів, а кров повертають знову в кровоносне русло.

**Апоптоз** – процес гибелі клітин.

**Аутологічний** – трансплантація тканин, переливання крові та ін., які отримані від реципієнта.

**Доброякісний** – не канцерогенний. Доброякісні клітини, що не здатні поширюватись як ракові.

**Біопсія** – це видалення невеликого шматочка тканини організму, для наступного мікроскопічного дослідження, для діагностики захворювання.

**Блеоміцин** – цитотоксичний агент або препарат, що використовується при хіміотерапії ракових або клітин лімфоми.

**Кістковий мозок** - м'яка, губчаста тканина, що знаходиться в великих кістках та виробляє формені елементи : лейкоцити, еритроцити, тромбоцити.

**Канцер – реєстри** – центри, що знаходяться в кожному штаті та території, де зібрана інформація про ракові захворювання та використовується для моніторингу тенденцій.

**Випадок - контроль дослідження** – дослідження де оцінюється група хворих людей, з контрольною групою людей без захворювання, що проводиться для оцінки можливих факторів, що впливають на розвиток захворювання. Такі дослідження часто називають ретроспективними, оцінка минулих випадків.

**Клітини** – будівельний матеріал організму людини. Людина складається з мільйонів клітин, які адаптовані до різних функцій. Клітини здатні до відтворення собі подібних, інколи вони є ненормальними або зруйнованими, як і ракові клітини.

**Хіміотерапія** – це використання ліків (які є цитостатичні) або комбінації препаратів, для знищення ракових клітин, запобігання чи сповільнення їх росту.

**Грудна порожнина** – частина тіла що обмежена ребрами та діафрагмою.

**Хіміочутливість** – міра того, як пухлина реагує на протипухлинну терапію.

**Клінічні настанови** – найкращі наявні докази на підтримку рекомендацій по профілактиці, діагностиці та лікуванні раку.

*Додаткові методи терапії - це термін, що використовується для позначення терапії, такої як медитація та релаксація, що може використовуватись разом зі звичайною терапією.*

*КТ – дослідження – метод рентгенологічного дослідження при якому проводиться оцінка тіла під різними кутами .*

*Циклофосфамід - хіміопрепарат, який використовується в хіміотерапії для знищення ракових клітин або клітин лімфоми.*

*Цитологія – вивчення походження, структури, функції та патології клітин.*

*Дакарбазин - хіміопрепарат, який використовується в хіміотерапії для знищення ракових клітин або клітин лімфоми.*

*Депресія – порушення або тривале погіршення настрою, втрата інтересу майже до всіх видів діяльності. Термін використовується в клінічній практиці для симптому або синдрому та може включати : зниження активності, почуття марності або провини; труднощі мислення, концентрації уваги або прийнятті рішень; або повторювальні думки про смерть або думки, плани чи спроби самогубства.*

*Діагностика - процес виявлення захворювань людини.*

*Діафрагма – тонкий м'яз нижче легень та серця. Вона відокремлює грудну порожнину від черевної порожнини.*

*Доксорубіцин/ ліпосомальний доксорубіцин - хіміопрепарат, який використовується в хіміотерапії для знищення ракових клітин або клітин лімфоми.*

*Ефективність – здатність препарату чи втручання для отримання бажаного позитивного ефекту при ідеальних умовах.*

*Епідеміологія – вивчення розподілу та визначальних факторів, що пов'язані зі здоров'ям, станів або подій в зазначених групах населення та застосування цього дослідження для контролю проблем зі здоров'ям.*

*ФДГ – фтор-дезоксиглюкоза (див. ПЕТ - дослідження)*

*Перша лінія терапії – проведення хіміотерапії після хірургічного видалення пухлини.*

*Флударабін - хіміопрепарат, який використовується в хіміотерапії для знищення ракових клітин або клітин лімфоми.*

*Тонкоголкова аспіраційна біопсія утворення - процедура при якій тонкою голкою висмоктується кілька клітин з пухлини для біопсії.*

*Розподіл заморожених зразків тканини - дослідження при якому зразки швидко заморожені, нарізані та відразу пофарбовані для швидкої діагностики злоякісних тканин.*

*Ген – біологічна одиниця спадковості, що перебуває у певних місцях на конкретних хромосомах в організмі. Гени складають молекули ДНК, які контролюють розмноження клітин та функції.*

*Геном – певний набір спадкових факторів у хромосомах .*

*Фактор росту – речовина, яка стимулює клітини відтворюватись та швидко рости.*

*Н&Е – розподіл з використанням нержавіючої сталі гематоксилін – еозину для рутинного розгляду тканин під мікроскопом. Ядра клітин пофарбовані в темно – синій та оточені цитоплазмою рожевого кольору.*

*Гістологія – дослідження структури, складу та функцій тканин.*

*Імунна система – природний захист організму . Вона захищає від всього : бактерії, віруси, пересажені органи та тканини, пухлинні клітини та паразити.*

*Імунотерапія – лікування імуностимуляторами та імуносупресантами.*

*Захворюваність – частота нових випадків хвороби або хвороби протягом даного періоду у вказаного населення.*

*Індолентна пухлина – пухлина, що має повільний ріст.*

*Інтерферон А – речовина, що виробляється організмом у відповідь на вірусну інфекцію. Котра пригнічує розмноження вірусу, та є ефективною при кількох видах раку.*

*Інфузія – введення потоку рідини (фізіологічний розчин) в кров під дією сили тяжіння.*

*Внутрішньовенне введення хіміотерапії – введення хіміопрепарату в вену.*

*Лапароскопія – дослідження за допомогою лапароскопу.*

*Лапаротомія – лапароскопічний розріз черевної стінки для ревізії вмісту черевної порожнини.*

*Лімфатичні вузли – маленькі бобовидні структури, які є частиною лімфоїдної системи. Лімфа рідина яка циркулює в лімфоїдній системі та допомагає організму боротися з хворобами та інфекціями. Лімфатичні вузли виконують роль фільтра для видалення бактерій та інших шкідливих речовин, такі як ракові клітини.*

*Лімфатична система – частина імунної системи, що захищає організм від бактерій та паразитів. Лімфатична система – система невеликих вузликів які пов'язані дуже тонкими лімфатичними судинами, які розгалужуються в кожній частині тіла.*

*Лімфоцити – білі кров'яні клітини, які утворюються в лімфовузлах та є частиною імунної системи, що допомагає боротися з інфекцією.*

*Лімфома – загальний термін для позначення будь - якого раку, який розвивається в лімфоїдній тканині.*

*Мабтера (ритуксимаб) продукт генної інженерії, антитіло, яке має протипухлинну дію до деяких видів лімфоми.*

*Злоякісні клітини – клітини що можуть поширюватися (метастазувати) та в кінцевому результаті привести до смерті, якщо вони не піддаються лікуванню.*

*Середостіння – ділянка в грудній порожнині між легеньми. Воно містить серце, великі судини, стравохід, трахею та багато лімфатичних вузлів.*

*Мета – аналіз - статистичний метод, який використовується для об'єднання результатів різних досліджень з даної теми. Використовується для об'єднання результатів від низки невеликих рандомізованих контрольованих досліджень до великих груп, де є статистично значимі результати.*

*Метастази також відомі як вторинні пухлини. Пухлина, що розвивається, коли ракові клітини відриваються від первинної та переносяться лімфо – та кровоносною системою в інші частини тіла.*

*Мітоз процес поділу клітини, коли утворюються нові клітини. Використовується організмом для заміни відмерлих клітин.*

*Захворюваність – термін для доповіді про хворобу. Може використовуватись для того щоб показати осіб, які були хворі, період хвороби та тривалість захворювання.*

*MPT – спеціальний метод візуалізації внутрішніх структур тіла. В основі лежить поляризація атомів водню в тканинах, внаслідок впливу великого магніту, з подальшою оцінкою спінінг енергії в живих клітинах. Використовується для дослідження м'яких тканин, головного та спинного мозку, суглобів та живота. Також використовується для виявлення пухлини та її прогресії.*

*Багатопрофільний догляд – багатопрофільна допомога скоординованим підходом з використанням групи фахівців та різних методів лікування. Група несе відповідальність за діагностику, впровадження роботи з ведення та паліативного догляду жінки з раком яєчників. Члени команди можуть включати : онкогінеколога, патоморфолога, променевого терапевта, радіолога, лікарів загальної практики, медсестер, фізіотерапевтів, фармацевтів, психологів, соціальних працівників, генетичні консультанти, генетики та фахівців з паліативної допомоги.*

*Мутації – постійні та перемінні зміни генетичного матеріалу.*

*Мієлосупресія – пригнічення кісткового мозку, що призводить до зниження кількості тромбоцитів, еритроцитів та лейкоцитів.*

*Неоад'ювантна хіміотерапія – хіміотерапія як основна терапія, перед променевою терапією та оперативним лікуванням.*

*Оральні алкілюючі хіміопрепарати – протипухлинні чи цитотоксичні агенти (платиновмісні препарати). Групи препаратів, що містять активний водень, що впливає на органічні сполуки.*

*Паліативна допомога – активний загальний догляд за пацієнтами, хвороба яких не реагує на лікування. Вона включає в себе забезпечення скоординованих дій лікарів, медсестер та супутніх процедур для полегшення фізичних симптомів захворювання та надання психологічної, емоційної та духовної підтримки.*

**ДОДАТОК 3**

До адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування лімфом у дорослих»

**ТАБЛИЦІ, РОЗРОБЛЕНІ РОБОЧОЮ ГРУПОЮ****Таблиця 1. Узагальнюючий алгоритм терапії першої лінії пацієнтів з MALT-лімфомою шлунку**

Стадія захворювання		ОБСЯГ СТАНДАРТНОГО ЛІКУВАННЯ
Ie-IIe стадія, H.pylori +	Ерадикація H.pylori	Ерадикація H.pylori, оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс., у разі невдачі – проведення
Ie, II стадії H.pylori -		Променева терапія або монотерапія МКАТ, оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс.
III-IV стадії		Є показання до лікування - хіміотерапія або променева терапія (в окремих випадках), оцінка після завершення курсу та через кожні 3 міс.
		Немає показань – спостереження, оцінка через кожні 3 міс.

**Таблиця 2. Узагальнюючий алгоритм подальшої терапії пацієнтів з MALT-лімфомою шлунку після періоду спостереження**

Дані обстеження / Попередня терапія	Променева терапія	Ерадикація H. pylori
H. pylori- Лімфома-	Спостереження	
H. pylori- Лімфома+	Тактика ведення за алгоритмом фолікулярної лімфоми	Спостереження або променева терапія
H. pylori+ Лімфома-	Ерадикація H. pylori	2-га лінія ерадикації H. pylori
H. pylori+ Лімфома+	Тактика ведення за алгоритмом фолікулярної лімфоми	2-га лінія ерадикації H. Pylori або променева терапія

**Таблиця 3. Принципова схема визначення тактики терапії ПЛЦНС**

Статус за шкалою Карновського(менше 40 балів, кліренс креатиніну менше 50 мл/хв)	Краніальна променева терапія	
Статус за шкалою Карновського більше 40 балів, кліренс креатиніну більше 50 мл/хв	Хіміотерапія	Ефективність задовільна – променеву терапію можливо не проводити
Виявлення субстратних клітин в лікворі	Інтратекальне введення метотрексату	
Виявлення патологічних вогнищ спинного мозку (за даними МРТ)	Розглянути питання про проведення локальної спінальної променевої терапії	



**ДОДАТОК 4**

До адаптованої клінічної настанови «Діагностика лікування лімфом у дорослих»

**Коментар робочої групи**

Робоча група вважає доцільним включити в дану клінічну настанову додаток «Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування», яка створена на основі настанови *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* [41], розробленої Національним інститутом здоров'я та Національним інститутом раку США, яка застосовується для оцінки стану пацієнта при проведенні спеціального протипухлинного лікування з метою вибору найбільш ефективного і безпечного виду терапії та своєчасного коригування плану лікування.

**Загальні критерії оцінки побічних ефектів лікування  
(Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))**

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
Гемоглобін, г/л	< НМН-100 г/л	80-100 г/л	65-80 г/л	<65 г/л
Лейкоцити 10 <sup>9</sup> /л	< НМН – 3,0 x10 <sup>9</sup>	2,0-2,9 x10 <sup>9</sup>	1,0-1,9 x10 <sup>9</sup>	< 1,0 x10 <sup>9</sup>
Гранулоцити 10 <sup>9</sup> /л	< НМН - 1,5 x10 <sup>9</sup>	1,0-1,4 x10 <sup>9</sup>	0,5-0,9 x10 <sup>9</sup>	< 0,5 x10 <sup>9</sup>
Тромбоцити 10 <sup>9</sup> /л	< НМН - 75 x10 <sup>9</sup>	50-74 x10 <sup>9</sup>	25-49 x10 <sup>9</sup>	< 25 x10 <sup>9</sup>
Білірубін	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3,0 x ВМН	>3,0 – 10 x ВМН	> 10,0 x ВМН
Лужна фосфатаза	>ВМН -2.5xВМН	>2.5 -5 x ВМН	>5 -20,0 x ВМН	> 20,0 x ВМН
АСТ, АЛТ	>ВМН -2.5xВМН	>2,5 -5,0 xВМН	>5,0 - 20,0 xВМН	> 20,0 ВМН
Діарея	2-3 епізода випорожнення на добу	4-6 епізодів на добу, або випорожнення декілька раз у ночі	7-9 епізодів на добу, нетримання, синдром мальдсорбції	>10 разів на на добу, кров'яна діарея, дегідратація, потребує в/в вливання рідини
Нудота,	Вживає помірну кількість їжі	Кількість їжі значно зменшена	Практично не вживає їжу	-
Блювота	1 раз на добу	2-5 разів на добу	6-10 разів на добу	>10 разів на добу
Мукозит/стоматит	Сверблячка, печія, еритема	Еритема, виразки, прийом їжі вільний	Виразки, важко приймати їжу, необхідна тільки рідка їжа	Приймати їжу неможливо. Некроз слизової оболонки.
Креатинин	>ВМН -1.5xВМН	>1.5 -3 x ВМН	>3 – 6 x ВМН	> 6 x ВМН
Протеїнурія	0.15 – 1.0 g/24 hrs	>1.0 – 3.5 g/24 hrs	>3.5 g/24 hrs	Нефротичний синдром
Гіперглікемія	>ВМН – 8.9 ммоль/л	>8.9 ммоль/л – 13.9 ммоль/л	>13.9 ммоль/л – 27.8 ммоль/л	>27.8 ммоль/л
Гіпоглікемія	< НМН - 3.0 ммоль/л	3.0 ммоль/л – 2.2 ммоль/л	2.2 ммоль/л – 1.7 ммоль/л	<1.7 ммоль/л
Гіпертермія	38 - 39°C	39°C-40°C	Більше 40°C протягом ≤24 годин	Більше 40°C протягом >24 годин
Алергічні	Почервоніння або	Висипка	Симптоматичний	Анафілактичний шок

Побічні явища	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
<b>реакції</b>	висип Медикаментозна лихоманка > 38С	Почервоніння Кропивниця Задишка Медикаментозна лихоманка більше 38С	бронхоспазм з або без кропивниці Набряк Гіпотонія	
<b>Волосся</b>	Мінімальна втрата волосся	Помірна гніздова алопеція	Повна, але відновлювана алопеція	Повна, але невідновлювана алопеція
<b>Порушення серцевого ритму</b>	Середня	Виражена	Серйозна	Погрожуюча життю
<b>Гіпертензія</b>	Асимптоматична, транзиторна, менше 24 годин >20 mmHg (діастолічне) або >150/100 mmHg	Періодичне або постійне більше 24 годин >20 mmHg (діастолічне) або >150/100 mmHg	Вимогає більше одного лікарського засобу або більш інтенсивна терапія, ніж раніше	Погрожуюча життю
<b>Периферичні нейропатії</b>	Парестезії/ або зниження сухожильних рефлексів	Важкі парестезії, помірна слабкість	Нестерпні парестезії, втрата рухових реакцій	Параліч
<b>Синдром лізісу пухлини</b>	--	--	наявний	загроза життю, потрібна невідкладна терапія
<b>Фебрильна нейтропенія</b>	--	--	наявна	загроза життю, потрібна невідкладна терапія
<b>Екстравазація в місці введення</b>	--	еритема із супутніми симптомами (флебіт, біль, набряк)	виразка або некроз тканин. Показане оперативне втручання	стан загрожує життю, потрібна невідкладна терапія
<b>Біль</b>	Слабка	Помірна	Сильна	Нестерпна, яка потребує застосування наркотиків

НМН – нижня межа норми

ВМН – верхня межа норми

**Коментар робочої групи:**

З метою обґрунтування вибору схем ПХТ при лікуванні пацієнтів з ЛХ робочою групою складено таблицю доказовості, що наведена нижче, на основі аналізу даних щодо застосування різних режимів ПХТ за результатами досліджень, наведених в списку літератури розділу 11.

**Таблиця доказів результатів застосування хіміотерапії за даними літературних джерел до розділу 11 «Лімфома Ходжкіна»**

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
1.	[66] Chisesi T, Federico M, Levis A et al. ABVD versus stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial	1996 – 2000	355 пацієнтів з пізньою стадією ЛХ	стадія II bulky disease, III, IV	проспективне, мультицентрове, рандомізовані дослідження	<b>MEC</b> (мехлоретамін, вінкрестин, прокарбазин, преднізолон (MOPP), епірубіцин, блеоміцин, вінбластин (EBV), ломустин, доксорубіцин, віндезин (CAD) – MOPP/EBV/CAD) <b>ABVD</b> (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) <b>Stanford V</b> (доксорубіцин, вінбластин, мехлоретамін, вінкрестин, блео-міцин, етопозид,	<b>ПР:</b> MEC – 93 %, ABVD – 89 %, Stanford V – 74%. <b>Частота рецидивів:</b> Stanford V – 16%, ABVD – 6%, MEC – 4%.	<b>3-річна ЗВ</b> – 93% <b>БРВ:</b> пацієнтів, які отримували Stanford V, мали найгірші результати у порівнянні з пацієнтами, що отримували з ABVD або MEC

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
						преднізолон)		
2.	[72] Longo DL, Glatstein E, Duffey PL et al. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. 1991	н/д	136 пацієнтів	IA (30) IB, IIA, IIB IIIA1	Проспективне, рандомізоване. Середній період спостереження становить 7,5 років. ПТ – (51 пацієнт) МОРР (54 пацієнта)	МОРР - мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин і преднізолон	<b>Стадія IA:</b> 30 пацієнтів – IIB, 0 рецидивів. <b>Інші стадії:</b> 49 пацієнтів (96%) після ПТ мали ПР, 17 (35%) мали рецидив, 10 (20%) померли. 52 пацієнтів (96%), які отримували МОРР, мали ПР, 7 (13%) - рецидив, 4 (7%) – померли МОРР має перевагу в лікуванні пацієнтів зі стадією IIIA1 або масивними захворюваннями середостіння та тих, хто молодше 40 років	<u>Прогнозована 10-річна БРВ:</u> ПТ - 60% МОРР - 86%. <u>Прогнозована 10-річна ЗВ:</u> ПТ - 76%, МОРР - 92%. При виключенні з аналізу пацієнтів з масивним захворюванням середостіння або стадією IIIA1, <u>БРВ:</u> ПТ - 67%, МОРР - 82% <u>ЗВ:</u> ПТ - 85%, МОРР - 90%
3.	[75] Noordijk EM, Carde P, Mandard AM et al. Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie-Curie. Ann Oncol 1994	1988 – 1992	770 пацієнтів. Попередні результати надані для 605 (79%) пацієнтів, які завершили свою початкову терапію.	I II	3 групи пацієнтів: 1. Найсприятливіша (VF) - 35 пацієнтів. 2. Сприятлива (F) – 254 пацієнтів: 130 лікувалися	<u>Групи пацієнтів – схема лікування:</u> 1. VF - променева терапія. 2. Сприятлива (F) – проміжне опромінення лімфовузлів (STNI), або 6	<u>Група VF</u> 4 – рецидив. <u>Група F</u> STNI: 1 прогресія, 14 рецидивів, EBVP + променева терапія: 5 прогресій, 8 рецидивів.	<u>Група VF</u> 3-річна БРВ - 82%, ЗВ - 100% <u>Група F</u> 1. STNI – 3-річна БРВ - 81%, ЗВ -99% 2. EBVP + променева терапія - 3-річна БРВ - 79%, ЗВ -100%

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
					STNI, 124 - EBVP плюс IF- RT. 3.Несприятлива (U) - 316 пацієнтів: 160 отримали EBVP, 156 – MOPP/ABV	циклів EBVP (епірубіцин, блеоміцин, вінбластин, преднізолон), а потім променевої терапії 3.Несприятлива (U) - 6 циклів EBVP + променева терапія (ПТ), або 6 циклів MOPP/ABV hybrid+ ПТ.	<u>Група U</u> EBVP: 18 прогресій, 20 рецидивів, MOPP / ABV: 7 прогресій, 6 рецидивів.	<u>Група U</u> 1. EBVP - 3-річна БРВ – 72% MOPP / ABV - 3-річна БРВ – 88%
4.	[74] Engert A, Schiller P, Josting A et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. 2003	1993- 1998	1064 пацієнта (532 пацієнта у групі А; 532 пацієнта у групі В).	вперше виявлена на ранній стадії несприят- лива ЛХ	багатоцентрове дослідження, середній період спостереження 54 місяці	СОРР: циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин і преднізолон + ABVD: доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, і дакарбазин протягом 2 циклів з наступною ПТ 30 Гр + 10 Гр для масивних уражень (група А) або 30 Гр + 10 Гр для масивних уражень (група В)	<u>Група А:</u> ПР - 98,5%, прогресуюче захворювання - 0,8%, рецидив - 6,4%, смерть -8,1%, вторинні новоутворення - 4,5%  <u>Група В:</u> ПР - 97,2%, прогресуюче захворювання - 1,9%, рецидив - 7,7%, смерть - 6,4%, вторинні новоутворення - 2,8%	<u>Через п'ять років:</u> ЗВ - 91%, FFTF - 83%. <u>Група А:</u> ЗВ - 90,8%, FFTF - 85,8%, <u>Група В:</u> ЗВ - 92,4%, FFTF - 84,2%,

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
5.	[79] Stein RS, Golomb HM, Diggs CH et al. Anatomic substages of stage III-A Hodgkin's disease. A collaborative study. 1980	н/д	130 пацієнтів	IIIА	Медіана спостереження склала 58 місяців.	променева терапія і хіміотерапія		<u>5-річна виживаність без ознак захворювання:</u> стадія III1-A - 74%, III2-A - 46%, <u>5-річна виживаність:</u> стадія III1-A - 94%, III2-A - 65%
6.	[65] Diehl V, Franklin J, Hasenclever D et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. 1998	1993-1998	1300 пацієнтів	н/д	3-х групове багатоцентрове дослідження, середній час спостереження 27 місяців	Порівняння BEACOPP зі стандартним COPP / ABVD 8 циклів, а потім локальне опромінення.. Режим хіміотерапії BEACOPP включає графік скороченого 3-тижневого циклу. З підтримкою ГКСФ дози циклофосфаміду, етопозиду і адриаміцину можуть бути помірно збільшені.	<b><i>Проміжний аналіз !</i></b> У 689 обстежених пацієнтів швидкість прогресії (P) і дворічна ефективність лікування (F) склали: група BEACOPP (P = 2%, F = 89%) базовий BEACOPP (P = 9%, F = 81%) група COPP / ABVD (P = 13%, F = 72%)	Вживаність істотно не відрізнялася. ( <b><i>Дані проміжного аналізу (!)</i></b> )
7.	[80] Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy	1993-1998	1195 пацієнтів від 15 до 65 років,	IIВ IIIА IIIВ IV	Середня тривалість спостереження склала:	8 циклів циклофосфаміду, вінкрестину, прокарбазину і	Показники ранньої прогресії були значно нижчі у групі BEACOPP-	<u>Загальна ефективність лікування:</u> COPP-ABVD – 69 %, BEACOPP - 76 %,

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. 2003		260 у групі COPP-ABVD, 469 у групі BEACOPP 466 у групі підвищеної дози BEACOPP (BEACOPPesk)		COPP-ABVD - 72, BEACOPP - 54 і BEACOPP-еск - 51 місяців.	преднізолону, що чергуються з доксорубіцином, блеоміцином, вінбластином і дакарбазином (COPP-ABVD); або блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисин, прокарбазин і преднізолон (BEACOPP); або BEACOPP-еск; після кожного курсу – локальна променева терапія при наявності показань	еск, ніж у групі COPP-ABVD або стандартної BEACOPP. Збільшення дози BEACOPP призвело до поліпшення контролю пухлини і загальної виживаності у порівнянні з COPP-ABVD.	BEACOPP-еск - 87 % <u>5-річна ЗВ:</u> COPP-ABVD - 83 %, BEACOPP - 88 %, BEACOPP-еск – 91 % <u>Рівень вторинних гострих лейкозів через 5 років:</u> COPP / ABVD - 0,4 %, BEACOPP - 0,6 %, BEACOPP-еск - 2,5 %

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
8.	[36] Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. 2002	н/д	142 пацієнти	стадія III, IV або локально поширена стадія I, II	Проспективне дослідження. Середня тривалість спостереження 5,4 років	Хіміотерапія Stanford V протягом 12 тижнів з наступною ПТ	Жоден пацієнт не прогресував під час лікування, і не було смертей, пов'язаних з лікуванням. Вторинна лейкемія не спостерігалася. На сьогоднішній день після лікування було 42 вагітності	5-річна БРВ - 89%, ЗВ - 96% БРВ була значно вищою серед пацієнтів з прогностичною оцінкою від 0 до 2 порівняно з оцінкою 3 і вище (94% проти 75%). Серед 16 пацієнтів, які мали рецидив, відсутність другого рецидиву склала 69% протягом 5 років.
9.	[83] Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. 1994	н/д	278 дорослих з ЛХ, з ПВ після 6 циклів МОР - ВАР (мехлоретамін, вінкрисин, преднізолон, блеоміцин, доксорубіцин і прокарбазин)	III IV	Рандомізоване дослідження. Середня тривалість спостереження - 8,1 років	Опроміювання після ХТ або без подальшого лікування	Тривалість ремісії, однакова в обох групах. <u>5-річна ремісія.</u> Для 169 пацієнтів з нодулярним склерозом: в групі з низькими дозам опромінення 82%, в групі без подальшого лікування – 60% Для пацієнтів з масивними ураженнями: в групі з низькими дозам опромінення – 75%, в групі без подальшого лікування – 57%	БРВ і ЗВ були однаковими в обох групах. <u>5-річна виживаність</u> склала 86% для всіх пацієнтів, які мали повну відповідь, а також для пацієнтів у підгрупі з нодулярним склерозом.



№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
10.	[84] Raemaekers J, Burgers M, Henry-Amar M et al. Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABV chemotherapy have excellent prognosis after additional involved-field radiotherapy: interim results from the ongoing EORTC-LCG and GPMC phase III trial. The EORTC Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie. 1997	1989 - 1996	421 пацієнт віком 15-70 років з повною ремісією після 6-8 циклів MOPP / ABV та пацієнти, які раніше не отримували лікування	III IV	Рандомізоване клінічне дослідження, три фази. Середня тривалість спостереження - 43 місяці	Пацієнти з ПР - променева терапія або подальше лікування (ХТ) Пацієнти з ЧР - променева терапія	Променева терапія після ЧР, викликаної MOPP / ABV, сприяє хорошим результатам БРВ і ЗВ	У пацієнтів в ЧР БРВ 75% ЗВ 87%
11.	[89] Wirth A, Chao M, Corry J et al. Mantle irradiation alone for clinical stage I-II Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors in 261 patients. 1999	1969 - 1994	261 пацієнт	I II	Когортне проспективне дослідження. Середній період спостереження склав 8,4 року (від 1,8 до 27,4 років).	Досліджувалися прогностичні фактори виживаності після хіміотерапії(схема не вказана)	Для ЗВ – вік єдиний важливий прогностичний фактор. Для ВБП – найбільш важливий прогностичний фактор - клінічна стадія, В симптоми, гістологія, кількість осередків і маса пухлини	10-річна ЗВ 73%. 10-річна ВБП 58% 10-річна ВБП для ЛХЛП 81% (стадії I) та 78%. (стадії II) 10-річна ВБП коливалася від 70% до 73% для всієї групи і від 71% до 90% для пацієнтів зі сприятливою стадією I захворювання, але тільки з 48% до 57% у хворих зі сприятливою стадією II захворювання. 60% пацієнтів з

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
								рецидивами залишаються без прогресування захворювання протягом 10 років після ХТ.
12.	[90] Murphy SB, Morgan ER, Katzenstein HM, Kletzel M. Results of little or no treatment for lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children and adolescents. 2003	1989-	12 пацієнтів: 9 чоловіків і 3 жінки, у віці на момент постановки діагнозу від 2 до 17 років. 11 з 12 мали стадію I і у 1 стадія II.	I II (1 пацієнт)	Ретроспективний аналіз результатів лікування, період спостереження від 2 до 13+ років після постановки діагнозу (в середньому 6 років)	6 - не отримували ніякого лікування після ексцизійної біопсії, 5 - нетривале лікування з хіміотерапією, 1 - променева терапія	1 пацієнт повторно захворів на ЛХЛП через 6 років після першого короткого курсу ХТ, потім – ПТ та досягнення другої тривалої ремісії. Діти і підлітки з локалізованим ЛХЛП мають добрий прогноз, і до них можна безпечно застосувати підхід з вичікувально-наглядовою позицією без початкової терапії після першої аденектомії або менш агресивні методи лікування.	Усі пацієнти живі без ознак захворювання на період спостереження (в середньому 6 років))
13.	[91] Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic	1988-1998	27 пацієнтів (24-чоловіки від 4 до 16 років): 22 – I стадія	I II III	Медіана спостереження 70 місяців (діапазон від 32 до 214 місяців)	13 пацієнтів (стадія I, n = 11; стадія III, n = 2) не отримали подальше	23 з 27 – ПР Дослідження показало, що (1) жодна подальша терапія не є	ЗВ – 100% Загальна безрецидивна виживаність (ЗБРВ) – 69% +/- 10% (ХА - 42% +/- 16%; КЛ - 90% +/-

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	abstention after initial lymph node resection-a Study of the French Society of Pediatric Oncology. 2003		2 – II стадія 3 – III стадія			лікування після першої хірургічної аденектомії (ХА) 14 пацієнтів отримували комбіноване лікування (КЛ, n = 10), променеву терапію із залученими полями (n = 1) або тільки ХТ (n = 3)	обґрунтованим терапевтичним підходом для пацієнтів з ЛХЛП з ПР після резекції лімфатичних вузлів. Додаткове лікування зменшує частоту рецидивів, але не впливає на виживання.	8,6%). У пацієнтів з ремісією після операції (n = 12), БРВ значно не відрізнятиметься між двома групами
14.	[92] Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial, 2003	н/д	22 пацієнти з ЛХЛП. 10 пацієнтів раніше лікувалися 12 пацієнтів мали неліковану хворобу	н/д	дослідження у 2 фази	4 щотижневі дози <b>ритуксимабу</b> 375 мг/м <sup>2</sup> Гострі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, були мінімальними	9 пацієнтів мали рецидив, середній показник відсутності прогресування - 10,2 міс. У 5 пацієнтів – прогресія захворювання (3 рецидивуюча ЛХЛП, 2 – трансформація у великоклітинну НХЛ). 3 з хворих з рецидивуючою ЛХЛП у 1 пацієнта – ПВ, у 2 – стабілізація захворювання. У всіх пацієнтів з	Середній термін спостереження 13 місяців ЗВ – 22 пацієнти (100%), ПВ - 9 (41%), непідтверджена ПВ - 1 (5%), ЧВ - 12 (54%). .

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
							ЛХЛП – швидке зменшення пухлини з мінімальною гострою токсичністю.	
15.	[106] Kim HK, Silver B, Li S, Neuberg D, Mauch P. Hodgkin's disease in elderly patients (> or =60): clinical outcome and treatment strategies. 2003	1969-1995	86 пацієнтів віком 60-93 років на момент постановки діагнозу отримували радикальне лікування. 52 пацієнта – стадія ІА-ІІА 34 пацієнта – стадія ІІВ-ІV	ІА ІІА ІІВ ІV	Середній період спостереження склав 75 місяців (діапазон 24-267) для пацієнтів, що вижили. 17 пацієнтам провели лапаротомію. Потім хіміотерапія та/або променева терапія	н/д	Пацієнти з ранніми стадіями захворювання, що лікувалися хіміопроменевою терапією, мали більш низький загальний коефіцієнт неефективності лікування (20%), ніж пацієнти, які отримували тільки хіміотерапію (33%) або променеву терапію (46%).	<u>Загальна ефективність лікування протягом 10 років для всіх пацієнтів</u> - 62%. Для пацієнтів зі стадією ІА-ІІА - 71%, зі стадією ІІВ-ІV - 49%. Для всіх пацієнтів: 5-річна ЗВ - 48% 10-річна ЗВ - 30%, для пацієнтів зі стадією ІА-ІІА - 31%, зі стадією ІІВ-ІV - 26% Для пацієнтів з рецидивом після первинного лікування: 5-річна ЗВ - 20%
16.	[107] Radford JA, Crowther D, Rohatiner AZ et al. Results of a randomized trial comparing MVPP chemotherapy with a hybrid regimen, ChIVPP/EVA, in the initial treatment of Hodgkin's disease. 1995	1984 – 1992	423 пацієнта з вперше діагностовано ЛХ. Середній вік у групі склав 29,5 року (від 15,2 до 68,8), а у	н/д	Рандомізоване дослідження. Середній термін спостереження 4,5 років(0-9)	<b>ChIVPP / EVA</b> гібридний режим з доксорубіцином (хлорамбуціл, вінбластин, прокарбазин і преднізон / етопозид,	<b>ChIVPP/EVA:</b> ПР - 68.1%, Рівень невдач - 2.4%, Смертей – 5  <b>MVPP:</b> ПР - 55.3%	<b>ChIVPP/EVA:</b> 5-річна ВВП - 80%  <b>MVPP:</b> 5-річна ВВП - 66%

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
			52% з масивними утвореннями.			вінкристин, доксорубіцин) і <b>MVPP</b> (мехлоретамін, вінбластин, прокарбазин і преднізолон)	Рівень невдач - 12.5%, Смертей – 13	
17.	[134] Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. 1993	н/д	40 пацієнтів	Рецидив або резистен тна ЛХ	Нагляд протягом не менше 12 місяців (медіана 34 місяці). Рандомізоване порівняння високодозової ХТ + АТСК – 20 пацієнтів та низькодозової ХТ без АТСК – 20 пацієнтів	ВДХТ: <b>BEAM</b> (кармустін, етопозид, цитарабін і мелфалан) + АТСК з тими ж препаратами у низькодозовою міні-BEAM без АТСК	<b>BEAM</b> - 5 померли (2 від причин, пов'язаних з АТСК і 3 від прогресування захворювання), <b>міні-BEAM</b> - 9 померли (всі від прогресування захворювання).	ВДХТ + АТСК можуть призвести до кращої БРВ
18.	[56] Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long- term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. Am J Med 1981	н/д	27 жінок, середній вік – 30 років	н/д	Дослідження функції яєчників Спостереження в середньому 9 років після ХТ.	<b>MOPP</b> (мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин, преднізолон) або MOPP + ПТ	Стійка аменорея виникла в 11 пацієнтів (46 %), з них 9 – старші 25 років на момент звернення. 13 пацієток народили дітей після ХТ	н/д
19.	[58] Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non- cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in	н/д	88 пацієнтів, які лікувались тільки ПТ, у 25 – рецидив	IV	Спостереження протягом 8 років MOPP/ABVD – 45 MOPP - 43	<b>MOPP</b> (мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин,	ПР: MOPP/ABVD - 40 пацієнтів (88.9%), MOPP - 32 пацієнта	<b>MOPP/ABVD:</b> ВБП - 64,6%, БРВ - 72,6%, ЗВ - 83,9%,

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. Ann Intern Med 1986		після опромінення.			преднізолон) проти МОРР, що чергувалася щомісячно з <b>ABVD</b> (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин).	(74.4%). Призначення МОРР / ABVD не було пов'язане зі збільшенням токсичності.	вживаність з повною відповіддю - 94,8%. <u>МОРР:</u> ВБП - 35,9%, БРВ - 45,1%, ЗВ - 63,9%, вживаність з повною відповіддю - 77,1%.
20.	[59] Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A, Viviani S, Bonfante V, Banfi A. Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience with MOPP and ABVD. Recent Results Cancer Res 1989	н/д	н/д	ІВ- ІІІ ІV	Звіт щодо ефективності лікування і токсичності	<b>МОРР</b> проти <b>МОРР / ABVD</b>  МОРР + ПТ проти ABVD + ПТ	Для стадії <b>ІV</b> режим МОРР / ABVD надав кращі результати у порівнянні з МОРР,  Для стадії <b>ІВ-ІІІ</b> режим ABVD + ПТ надав кращі результати у порівнянні з МОРР + ПТ.	н/д
21.	[60] Hirsch A, Vander EN, Straus DJ et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1996	1989-1993	60 пацієнтів	І - ІІА	Рандомізоване проспективне дослідження. Середній період спостереження - 30 місяців. 30 пацієнтів – 6 циклів ХТ, 30 пацієнтів – 6 циклів ХТ+ПТ	<b>ABVD</b> (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин) та ПТ кори головного мозку або середостіння.	Під час хіміотерапії кашель і задишка при фізичному навантаженні виникли у 32 (53%) і зниження легеневої функції виникло у 22 (37%). Припинення прийому блеоміцину було необхідне в 14	н/д

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
							(23%). Після ХТ – подальше зниження легеневої функції: 5 з 29 пацієнтів (18%), які отримували АВВД і 9 з 30 (30%), які отримували АВВД + ПТ	
22.	[61] Viviani S, Bonadonna G, Santoro A et al. Alternating versus hybrid MOPP-ABVD in Hodgkin's disease: the Milan experience. Ann Oncol 1991	1982-1990	300 пацієнтів, які раніше не отримували ХТ або отримували ПТ	ІВ, ІА bulku, ІВ, ІІІ (А, В) ІV (А, В)	Рандомізоване проспективне дослідження. Проведено 6 циклів змінного або гібридного режиму ХТ, потім ПТ	<b>МОРР</b> (мехлоретамін, вінкрестин, прокарбазин, преднізолон), що чергувалася щомісячно з <b>АВВД</b> (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин) (по 1 циклу) – <b>змінний режим,</b>  МОРР, що чергувалася щомісячно з АВВД (по півциклу) – <b>гібридний режим.</b>	<b>змінний режим:</b> ПР - 89% <b>гібридний режим:</b> ПР - 88%	<b>Медіана спостереження 5 років</b> <b>змінний режим:</b> ВБП – 65% БРВ – 72% ЗВ – 81%  <b>гібридний режим:</b> ВБП – 70% БРВ – 78% ЗВ – 80%

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
23.	[62] Hancock BW, Vaughan HG, Vaughan HB, Linch DC, Anderson L, MacLennan KA. Hybrid LOPP/EVA is not better than LOPP alternating with EVAP: a prematurely terminated British National Lymphoma Investigation randomized trial. Ann Oncol 1994	н/д	160 пацієнтів	ІВ ІІВ ІІІ ІІІІ	Рандомізоване дослідження 86 –пацієнтів отримували змінний режим, 83 пацієнти – гібридний режим	<b>LOPP/EVAP</b> змінний режим, <b>LOPP/EVA</b> гібридний режим	<b>змінний режим:</b> ІІ - 65%,  <b>гібридний режим:</b> ІІ - 40%,	<b>змінний режим:</b> 2-річна БРВ+ІІ - 85%, 2-річна ЗВ без ознак захворювання – 57%, 2-річна ЗВ – 88%  <b>гібридний режим:</b> 2-річна БРВ+ІІ - 79%, 2-річна ЗВ без ознак захворювання – 32%, 2-річна ЗВ - 78%
24.	[63] Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol 2003	н/д	856 пацієнтів	н/д	н/д	<b>ABVD</b> (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин);  <b>MOPP/ABV</b> (мехлоретамін, вінкрістин, прокарбазин, преднізолон, доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин)	<b>ABVD:</b> ІІ - 76%, виникли вторинні ЗН – 18 пацієнтів  <b>MOPP/ABV:</b> ІІ - 80% виникли вторинні ЗН – 28 пацієнтів  За клінічними проявами гостра легенева та гематологічна токсичність вище у схеми MOPP/ABV	<b>ABVD:</b> 5-річна ЗВ –82%, БРВ - 63%  <b>MOPP/ABV:</b> 5-річна ЗВ - 81%, БРВ - 66%
25.	[70] Rueda A, Alba E, Ribelles N, Sevilla I, Ruiz I, Miramon J. Six cycles of ABVD in the treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma: a pilot study. J	1990 – 1994	23 пацієнта	І ІІ	Середній період спостереження – 37 місяців (12-75)	<b>ABVD</b> (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин і дакарбазин) – 6 циклів,	ІІВ – 20, ЧВ – 3. рецидив – 3, померли – 1	3,5-річна ЗВ - 95%, 3,5-річна ВБІ - 84%



№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	Clin Oncol 1997					6 пацієнтів додатково отримали ПТ		
26.	[77] Laskar S, Gupta T, Vimal S et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? J Clin Oncol 2004	1993- 1996	179 пацієнтів з ПР після ХТ Вік – 4-70 років (середній – 18)	I = 56 (31%) II = 43 (24%) III = 68 (38%) IV = 12 (7%)	Оцінка необхідності проведення консолідаційног о опромінення після ХТ (6 циклів ABVD). Середня тривалість спостереження – 63 міс. (2-121 міс.). Рандомізовано: 84 пацієнта (47%) – група спостереження, 95 пацієнтів (53%) – отримали ПТ.	<b>ABVD</b> Склад: доксорубіцин 25 мг/м2 в/в у день 1 і 15., блеоціцин 10 мг/м2 в.в. в день 1 і 15, вінбластин 6 мг/м2 в/в. в день 1 і 15 дакарбазин 375 мг/м2 в.в. в день 1 і 15. Кожен цикл повторювався кожні 4 тижні, всього 6 циклів.	Рецидивів - 16 (9%), з них: 11 пацієнтів (13%) у групі спостереження (3 мали успішне лікування, 6 померли, 2 живуть з хворобою) 5 (5%) у групі з консолідованою ПТ (4 пацієнта мали успішне лікування, 1 живе з хворобою).	<b>Протягом 8 років</b> ЗВ - 95% БРВ 82%  <b>Група спостереження</b> ЗВ - 89% БРВ - 76%  <b>Консолідована ПТ:</b> ЗВ - 100% БРВ - 88%
27.	[78] DeVita VT, Jr., Simon RM, Hubbard SM et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. Ann Intern Med 1980	н/д	198 пацієнтів	н/д	Довгострокове дослідження	<b>MOPP</b> (мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин і преднізолон)	ПР – 80%, з них 68% залишалися без ознак захворювання протягом 10 років	н/д
28.	[108] Hagemester FB,	н/д	46 пацієнтів	I	Оцінка	<b>NOVP</b>	ПР у тих, хто мав	<b>I-II:</b> 3-річна ВБП - 94%,

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	Purugganan R, Podoloff DA et al. The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. Ann Oncol 1994			II III	прогностичної цінності сканування галієм (СГ) пацієнтів після 3 циклів NOVP та ПТ	(новантрон, вінкристин, вінбластин, преднізон) та ПТ	позитивне СГ – 93%.  Однак, тільки 1 з 33 пацієнтів з негативним СГ після NOVP мав прогресуюче захворювання в порівнянні з 3 з 10 з СГ, яке залишилося позитивним.	3-річна ЗВ - 96%. <b>III:</b> 3-річна ВБП - 86%, 3-річна ЗВ - 100%
29.	[126] Josting A, Reiser M, Rueffer U, Salzberger B, Diehl V, Engert A. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? J Clin Oncol 2000	н/д	131 пацієнтів ЛХ, n = 67; НХЛ, n = 64	Первинна прогре- суюча лімфома	Ретроспективне дослідження Отримували ВДХТ: 25 пацієнтів з ЛХ (37%) 6 (10%) – з НХЛ	ВДХТ + АТСК	<u>ЛХ:</u> загальна відповідь після ХТ була 33%, <u>НХЛ:</u> загальна відповідь – 15%. 3 них були в стані ремісії протягом 3-12 міс після ВДХТ – 2 Жоден пацієнт з НХЛ не жив більше 26 міс з моменту встановлення діагнозу	<u>ЛХ:</u> 5-річна ЗВ – 19% для пацієнтів які отримували ВДХТ – 53%, для пацієнтів які не отримували ВДХТ – 0%  <u>НХЛ:</u> жоден пацієнт не жив більше 26 міс з моменту встановлення діагнозу
30.	[130] Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2000	1988 - 1998	3807 пацієнтів	Первинна прогресую- ча ЛХ	Ретроспективне дослідження 153 пацієнти отримували ХТ «порятунку» 70 отримували ВДХТ +АТСК	н/д	Для всіх пацієнтів – 5 річна відсутність другого рецидиву 17%  Для пацієнтів , які отримували ВДХТ	Для всіх пацієнтів – 5-річна ЗВ 26%,  Для пацієнтів , які отримували ВДХТ 5-річна ЗВ 43%,

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
							5 річна відсутність другог рецидиву 31%	
31.	[133] Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. Blood 1997	н/д	119 пацієнтів	Резистентна та рецидивна ЛХ	Дослідження ВДХТ+АТСК 26 пацієнтів отримували ПТ + ХТ (VP+ Cy)  74 пацієнти отримували (кармустин +VP + Cy)  19 пацієнтів з пневмонією в анамнезі отримали новий режим ВД (Ломустин + VP +Cy)	1. Етопозид (VP) 60 мг/кг + циклофосфамід (Cy)100 мг/кг  2. Кармустин 15 мг/кг + Етопозид 60 мг/кг + Циклофосфамід 100 мг/кг  3. Ломустин (CCNU) 15 мг/кг + Етопозид 60 мг/кг + Циклофосфамід 100 мг/кг	Невдача від індукційної терапії - 29 пацієнтів (24%)  Прогресія захворювання впродовж 1 року початкової ХТ – 35 пацієнтів (29%)	4 річна ЗВ 52%, БРВ – 48% ВБП –62%. 6 пацієнтів померли впродовж 100 днів після АТСК 5 померли пізніше через ускладнення від АТСК
32.	[135] Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002	н/д	161 пацієнт віком від 16 до 60 років	рецидив ЛХ	Медіана спостереження 39 міс Пацієнти з відповіддю на ХТ (ПР або ЧР після 2 курсів Деха-ВЕАМ) рандомізовані на 2 групи продовжили лікування.	1. 4 цикли <b>Деха- ВЕАМ</b> (дексаметазон, кармустин, етопозид, цитарабін і мелфалан) 2. 2 цикла Деха- ВЕАМ та високодозовий ВЕАМ + АТСК	Ефективність лікування протягом 3 років: пацієнти після Деха-ВЕАМ (34%). пацієнти після ВЕАМ-+ АТСК (55%),	ЗВ значно не відрізнялась.

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
33.	[137] Mundt AJ, Sibley G, Williams S, Hallahan D, Nautiyal J, Weichselbaum RR. Patterns of failure following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995	н/д	54 дорослих: резистентна ЛХ – 25 пацієнтів рецидив ЛХ – 29 пацієнтів	Резистентна та рецидивна ЛХ	Оцінювання результатів лікування після ВДХТ з АТСК	ВДХТ + АТСК та ПТ	Рецидив – 25 пацієнтів (46.3%), з них у 17 (68,0%) - рецидив в ділянках з проявами хвороби до ХТ  Рецидиви у пацієнтів, які отримували ПТ – 26,3% у пацієнтів, які не отримували ПТ – 42,8%	У пацієнтів з резистентною ЛХ 5-річна ВБП після ПТ 40% без ПТ 12%  Додавання ПТ на уражені ділянки поліпшили 5-річний локальний контроль усіх ділянок, вузлів і стійких ділянок.
34.	[138] Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: the impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996	1987-1994	100 пацієнтів	Резистентна та рецидивна ЛХ	Оцінювання результатів лікування після ВДХТ з АТСК та ПТ  Медіані спостереження 40 місяців (18-88 місяців),	ВДХТ кармусти, етопозид і циклофосфамід або фракціоноване тотальне опромінення, ВД етопозид і циклофосфамід перед АТСК 24 пацієнти отримували ПТ до або після АТСК, якщо планувалася циторедуктивна терапія	У 33 пацієнтів (33%) рецидив стався в середньому через 8 місяців після АТСК  У 2 з 33 рецидиви (6%) сталися через 18 місяців	3-річна БРВ 66%, ЗВ 64% , ВБП 57%,
35.	[139] Longo DL, Duffey PL, Young RC et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in	н/д	107 пацієнтів	Рецидив після ПР	Оцінка клінічних прогностичних чинників,	<b>МОПР</b> (мехлоретамін, вінкрисин, прокарбазин і	50% рецидивів відбулася в 1 рук після ПР, в наступні 5 років –	Вживаність понад 11 років від появи рецидиву пацієнтів з довготривалою

№	№ джерела в розд.11 АКН, Назва, автори	Рік дослід- ження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. J Clin Oncol 1992				ймовірність відповіді на терапію, тривалість відповіді і ЗВ	преднізолон)	4%  85% швидка відповідь на терапію «порятунку» (MOPP)	початковою ремісією склала 24%, а з короткотривалою початковою ремісією - 11%
36.	[142] Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. J Clin Oncol 1998	1991 1998	23 пацієнта	рецидив після АТСК	Ретроспективний аналіз, середній термін спостереження в 20,4 місяців, 16 пацієнтів отримали вінбластин	вінбластин 4мг/м2 кожні 1-2 тижні.	Відповідь на лікування – 10 пацієнтів (59%): ПВ – 2 (12%) ЧВ – 8 (47%) клінічне поліпшення протягом понад 6 місяців – 2 пацієнти СЗ протягом понад 18 місяців.– 1 пацієнт 2 пацієнта з ПВ залишаються в ремісії 4.6+ і 9+ років.	БПВ 8,3 місяц ЗВ 38,8 місяця.

ЛХЛП – лімфома Ходжкіна з лімфоїдною перевагою  
(ВД)ХТ – (високодозна) хіміотерапія  
АТСК – аутотрансплантація стовбурових клітин  
ПТ – променева терапія  
ПР – повна ремісія

ЧР – часткова ремісія  
ПВ – повна відповідь  
ЧВ – часткова відповідь  
ЗВ – загальна виживаність  
БВ (EFS) – безпідійна виживаність

БВП (PFS) – виживаність без прогресування  
БРВ (FFS) – безрецидивна виживаність  
н/д – немає даних

## ДОДАТОК 6

До адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування лімфом у дорослих»

## Коментар робочої групи:

З метою обґрунтування вибору схем ПХТ при лікуванні пацієнтів з НХЛ робочою групою складено таблицю доказовості, що наведена нижче, на основі аналізу даних щодо застосування різних режимів ПХТ за результатами досліджень, наведених в списку літератури розділу 14.

Таблиця доказів результатів застосування хіміотерапії за даними літературних джерел до розділу 14 «Лімфоми високого ступеня злоякісності»

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
1.	Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage — a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. J Clin Oncol 1995 [15]	1986-1990	302 пацієнти від 0,6 до 17,8 років, з вперше діагностованою НХЛ.	I-IV	Група Б (n = 225) пацієнти з лімфомою Беркіта і В-крупноклітинною лімфомою, група не-Б (n = 77) – пацієнти з лімфобластною лімфомою і PTCL.	Пацієнти з I та II стадіями отримали 3, а всі інші отримали 6 5-денних курсів (дексаметазон, метотрексат + інтратекальна терапія в кожному курсі, + іфосфамід, цитарабін і етопозид, що чергується з циклофосфамідом + доксорубіцином). Лікування для групи не-Б – <b>BFM</b> – протокол з гострого лімфобластного лейкозу	В групі PTCL у 3 з 4 пацієнтів - рецидив	Тривалість спостереження від 3,6 до 7 років (в середньому 5 років) Ймовірність БВ через 7 років: 80%±2% для всієї групи, 81%±3% для групи Б 78%±5% для групи не-Б з)
2.	Salloum E, Henry-Amar M,	1977-	34 дорослих	I- IV		Агресивне лікування -	ПР – у 74%	5-річна виживаність –

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	Caillou B, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults: a clinicopathological study of 34 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; [4]	1986	пацієнта з лімфобластною лімфомою.			протокол ХТ гострого лімфобластного лейкозу <b>ALL</b> (58%), протоколи лімфоми (42%)	пацієнтів, 5 пацієнтів з рецидивом мали другу ПР 2 пацієнта – перебувають в ПР на цей час. Рецидив ЦНС мали 8 пацієнтів	22% пацієнтів.
3.	Voakes JB, Jones SE, McKelvey EM. The chemotherapy of lymphoblastic lymphoma. Blood 1981 [17]	н/д	32 пацієнти з лімфобластною лімфомою	н/д	н/д	Послідовні протоколи Southwest Oncology Group ( <b>SWOG</b> ) для злоякісної лімфоми – ХТ на основі адриаміцину 7 пацієнтів, отримували профілактично інтратекально арабінозид цитозин або метотрексат,	ПР – 17 пацієнтів (53%). 10 з 24 пацієнтів, які не отримували профілактику ЦНС, мали лептоменінгеальну лімфому, Пацієнти, які отримували профілактику, не мали лімфому ЦНС.	Медіана виживаності склала 15 міс.
4.	Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Intensive chemotherapy for adult lymphoblastic lymphomas. Cancer Chemother Pharmacol 1991; [18]	н/д	20 дорослих пацієнтів з раніше нелікуваною лімфобластною лімфомою. 15 (75%) чоловіки і 5 (25%) жінки. Середній вік 28 років (12-	II ст.- 3 III ст.- 3 IV ст.- 14	н/д	<b>VACOP</b> або m- <b>VACOD</b> . Якщо була досягнута ПР після 3 курсів, пацієнт отримував інтенсивну консолідацію та підтримуючу ХТ на основі протоколу, який був модифікований з режиму L10/L17M	Загальна ПР становила VACOP - 4/8 (50%) m-VACOD - 6/12 (50%) 7 з 10 пацієнтів з ПР мали рецидив (70%).	Протягом 3 років ЗВ всіх 20 пацієнтів 37%, виживаність без ознак захворювання пацієнтів, які досягли ПР, – 23%.

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
			64 років).					
5.	Kaiser U, Uebelacker I, Havemann K. Non-Hodgkin's lymphoma protocols in the treatment of patients with Burkitt's lymphoma and lymphoblastic lymphoma: a report on 58 patients. Leuk Lymphoma 1999 [20]	н/д	29 пацієнтів з лімфомою Беркітта (середній вік 54,5 років) 29 пацієнтів з лімфобластною лімфомою (ЛБЛ) (середній вік 45 років)	н/д	Ретроспективний аналіз	Індукційна терапія протоколу <u>СНОР-like</u> 4 пацієнта з лімфомою Беркітта і 4 пацієнта з ЛБЛ - ВДХТ + АТСК	Пацієнти з лімфомою Беркітта - ПР 72% і довготривала БВ 55%; 1 пацієнт після ВДХТ + АТСК – тривала ремісія. Пацієнти з ЛБЛ - ПР 55% і БВ 38%; 1 пацієнт після ВДХТ + АТСК – тривала ремісія.	н/д
6.	van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. Blood 1998 [36] <a href="http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/91/4/1178.long">http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/91/4/1178.long</a>	н/д	605 пацієнтів з вперше виявленими великоклітинною, імунобластною лімфомою: 347 (57.3%) чоловіків, 258 (42.6%) жінок. Середній вік 54 роки (від 16 до 84 років)	I II III IV	Перспективне дослідження	<u>СНОР-Bleo</u> (750 мг/м <sup>2</sup> циклофосфаміду в.в. у 1 день, 50 мг/м <sup>2</sup> доксорубіцину в.в. у 1 день, 2 мг вінкрістину в.в. у 1 день, 100 мг преднізолону перорально в дні з 1 по 5 і 15 U блеоміцину в.в. у 1 день), а потім опромінювання із залученими полями. або 3 курси <u>СНОР-Bleo</u> , що чергується з 3 курсами <u>OPEN</u> (2 мг вінкрістину в.в. у 1 день, 100 мг преднізолону	У 24 пацієнтів розвинувся рецидив ЦНС в середньому через 6 місяців з моменту постановки діагнозу (від 0 до 44 місяців). Інtrateкальне лікування не привело до значимих відповідей. Променева терапія привела до швидкого, але тимчасового полегшення симптомів в більшості випадків	Ймовірність рецидиву ЦНС протягом 1 року після встановлення діагнозу (за методом Kaplan-Meier) - 4,5% Медіана виживаності після рецидиву ЦНС було тільки 88 днів Тільки 1 з 24 пацієнтів залишався живим і оцінка (за методом Kaplan-Meier) імовірності виживання протягом 1 року після встановлення діагнозу рецидиву ЦНС склала 25,3%



№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
						<p>перорально у дні з 1 по 5, 100 мг/м<sup>2</sup> етопозиду в.в. в дні з 1 по 3 і 10 мг/м<sup>2</sup> мітоксантрону в.в. в день 1), а потім опромінювання із залученими полями вузлів, які були <math>\geq 5</math> см в діаметрі при постановці діагнозу; або протокол <b>DM88-089</b>: потрійна терапія, в якій ASHAP, M-BACOS і MINE (9 циклів). ASHAP: 50 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину безперервною інфузією (96 год.), 500 мг метилпреднізолону в.в. щодня (5 днів), 1,5 г/м<sup>2</sup> цитарабіну в.в. протягом 2 годин в день 5 і 100 мг/м<sup>2</sup> цисплатину безперервною інфузією (96 год.). M-BACOS: 10 мг/м<sup>2</sup> блеоміцину в.в. у 1 день, 50 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину в.в. безперервною інфузією</p>		

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
						(72 год.) в дні з 1 по 3, 750 мг/м <sup>2</sup> циклофосфану в.в. в день 1, 1,4 мг/м <sup>2</sup> вінкристину в.в. в день 1, 500 мг метилпреднізолону в.в. в дні з 1 по 3 і 1 г/м <sup>2</sup> метотрексату в.в. у день 10. MINE: 1,5 г/м <sup>2</sup> іфосфаміду в.в. в дні з 1 по 3, 10 мг/м <sup>2</sup> мітоксантрону в.в. у 1 день і 80 мг/м <sup>2</sup> етопозиду в.в. в дні з 1 по 3		
7.	Laver JH, Barredo JC, Amylon M, et al. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report. Leukemia 2000 [37]	1987-1995	212 дітей: 155 хлопчиків і 57 дівчаток, середній вік 8,2 року	н/д	6 послідовних рандомізованих досліджень з метою оцінки ефекту краніального опромінення (CRT) після ХТ на БВ та рецидивів з боку ЦНС у дітей з високим ризиком розвитку Т-клітинного лейкозу	Протокол <b>POG 8704</b> : комбінації препаратів, що чергуються (цитарабін /циклофосфамід/теніпо зід/цитарабін і вінкрисдин /доксорубіцин /6-МР/ преднізон). Пацієнти без ураження ЦНС отримали 16 доз з поправкою на вік потрійної інтратекальної терапії ІТТ (гідрокортизон, метотрексат і	Показник повної безперервної ремісії (ПБР) істотно не відрізнявся між групами опромінення і неопромінення	3-річна БРВ для групи пацієнтів, які не отримували ПТ, - 65%, для групи пацієнтів, які отримували ПТ, - 63%. 3-річна частота рецидивів ЦНС серед пацієнтів, які не отримували ПТ - 18% серед пацієнтів, які отримували ПТ, - 7%.

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
						цитарабін), тоді як пацієнти із ураження ЦНС отримали ще 3 дози ІТТ під час індукції та консолідації.		
8.	Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. Blood 2000 [16]	1990 - 1995	105 пацієнтів з Т-клітинною лімфобластною лімфомою, віком від 1,1 до 16,4 років	I (2) II (2) III (82) IV (19)	Звіт в рамках дослідження NHL-BFM 90 (неходжкінська лімфома-Берлін-Франкфурт-Мюнстер 90)	<b>ALL</b> -тип ХТ, що включає помірні кумулятивні дози антрациклінів 240 мг / м <sup>2</sup> і циклофосфаміду (3 г / м <sup>2</sup> ). 8 курсів ХТ протягом 9 тижнів, потім 8-тижнева консолідація, що включала 4 курси метотрексат 5г/м <sup>2</sup> . Пацієнти зі стадією I і II продовжували підтримуючу терапію (6-меркаптопурин щоденно і МТХ щотижнево, перорально), загальна тривалість лікування 24 міс. Пацієнти зі стадією III та IV) отримали 8 індукцій протягом 7 тижнів і профілактично ІТТ голови (12 Гр).	Події включали ранню смерть -1, відсутність відповіді - 8 вторинний гострий мієлоїдний лейкоз - 1	Середній термін спостереження 4,5 роки 5-річна БВ - 90%.
9.	Coleman CN, Cohen JR,	н/д	13 дорослих	н/д	Тривалість	Режим СНОР-	4 пацієнти мали	Середній період

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АЖН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	Burke JS, Rosenberg SA. Lymphoblastic lymphoma in adults: results of a pilot protocol. Blood 1981 [21]		пацієнтів з лімфобластною лімфомою.. Середній вік - 22 роки (від 16 до 50 років), співвідношення чоловіки-жінки - 2,5:1		лікування становить 1 рік	модифікований: циклофосфамід, адриаміцин, вінкрисин і преднізолон; консолідація та профілактика ЦНС метотрексат; цитроворум фактор і L-аспарагіназа; підтримуюча терапія меркаптопурин і метотрексат.	рецидив. 5 пацієнтів померли (2 від токсичності препарату, 2 від рецидивів ЦНС і 1 від хронічного мієлолейкозу).	спостереження - 19 місяців. 3-річна актуарна виживаність - 61%, а БРВ - 56%
10.	Levine AM, Forman SJ, Meyer PR, et al. Successful therapy of convoluted T-lymphoblastic lymphoma in the adult. Blood 1983 [22]	н/д	15 пацієнтів. Середній вік - 25 років (від 16 до 73); 8 чоловіків та 7 жінок.	н/д	В цілому курс лікування склав 3 роки	Протокол <b>LSA2-L2:</b> фаза індукції (циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон, адриаміцин), ПТ межистіння, інтратекально метотрексат; фаза консолідації (цитозинарабінозид, 6-тіогуанін, L-аспарагіназа і ломустин), ПТ голови, інтратекально метотрексат	Повний клінічний ефект був досягнутий у 11 пацієнтів. 3 пацієнти досягли ЧР. 4 пацієнти з ПВ мали рецидив.	Медіана виживаності всіх хворих -28,3 міс. Медіана БРВ - 21 міс. Медіана виживаності для пацієнтів з ПВ - понад 71 міс. Медіана БРВ в цій групі - 41 міс.
11.	Bernasconi C, Brusamolino E, Lazzarino M, Salvaneschi L, Isernia P, Magrini U. Lymphoblastic lymphoma in adults: a study on 30 patients	н/д	30 дорослих пацієнтів	IV	н/д	Протокол <b>ALL-like</b> для пацієнтів з позитивними результатами КМ (вінкрисин,	ПР для всієї групи склала 54% (62% для схеми ALL-like 47% для схеми CNOP-Bleo).	Медіана виживаності в 28,5 міс. БРВ через 12 міс 65% БРВ через 24 міс 25% Медіана виживаності

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	treated with two different programs according to bone marrow findings. Tumori 1984 [23]					даунорубіцин, циклофосамід і преднізолон) + ПТ Для пацієнтів з негативним результатом КМ - протокол <b>СНОР-Bleo</b>		для пацієнтів, які лікувалися за схемою ALL-like, - 16,5 міс.; 3-річна виживаність 24% Медіана виживаності для пацієнтів, які лікувалися за схемою СНОР-Bleo 10 міс.; 3-річна виживаність 10%.
12.	Bradstock KF, Koutts J, Stanton A, et al. Improved treatment results for lymphoblastic lymphoma in adolescents and adults using a doxorubicin-based (APO) protocol. Aust N Z J Med 1988 26	н/д	12 хворих з лімфобластною лімфомою (середній вік 19 років)	н/д	н/д	Протокол <b>АРО</b> з включенням доксорубіцину, який складається з ПХТ індукції, консолідації, профілактики ЦНС, 24 міс. підтримуюча терапія	ПР - у всіх хворих, смерть в результаті токсичності – відсутні, рецидив – 4 пацієнти.	При середньому терміні спостереження 30 місяців 67% пацієнтів залишаються в живих в першій ремісії.
13.	Willemze R, Peters WG, Colly LP. Short-term intensive treatment (V.A.A.P.) of adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. Eur J Haematol 1988 [27]	1983-1986	25 пацієнтів хворих з первинно-рефрактерною лімфобластною лімфомою і гострим лімфобластним лейкозом, середній вік 22 років (від 15 до 48 років),	III IV	Дослідження ефекту лікування короткочасним курсом ПХТ з підвищенням дози цитарабіну	Вінкристин, преднізолон, адриаміцин і цитарабін (1 г/м <sup>2</sup> два рази на день 2-годинна інфузія d1-6, в подальшому 3 г/м <sup>2</sup> , два рази на день 2-годинна інфузія d1-4) і метотрексат інтратекально. Деякі пацієнти отримали профілактику ЦНС та/або ПТ межистіння	У 18 пацієнтів (72%) була досягнута ПР.	ПР становила від 5 до 51 + місяців

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
14.	Bernasconi C, Brusamolino E, Lazzarino M, Morra E, Pagnucco G, Orlandi E. Lymphoblastic lymphoma in adult patients: clinicopathological features and response to intensive multiagent chemotherapy analogous to that used in acute lymphoblastic leukemia. Ann Oncol 1990 [28]	н/д	31 дорослий пацієнт з лімфобластною лімфомою	I II III IV	Лікування за протоколом 1 - 18 пацієнтів Лікування за протоколом 2 - 13 пацієнтів	Протокол 1: ПХТ індукції (даунорубіцин, циклофосфамід, вінкрестин - періодична редукція, преднізолон - періодична редукція), профілактика ЦНС (ПТ голови і інтратекально метотрексат) та безперервний прийом метотрексату і меркаптопурину протягом 3 років. Протокол 2: ПХТ індукції (доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрестин дексаметазон), а потім постремісійна інтенсифікації з чергуванням курсів (амсакрін, цитарабін - високі і звичайні дози, вінкрестин, циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид), профілактика ЦНС (інтратекально метотрексат, високі	ПР в обох групах - 77% Пацієнти з I стадією захворювання мали значно вищий рівень ПР (100%), ніж стадії II-IV (64%). Рецидив захворювання – 32% в середньому протягом 11 місяців з моменту постановки діагнозу	Медіана ЗВ та БРВ протокол 1 -18 місяців Медіана ЗВ та БРВ протокол 1 29 місяців 3-річна ЗВ тих, хто мав ПР, - 59%

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
						дози цитарабіну).		
15.	Sweetenham JW, Mead GM, Whitehouse JM. Adult lymphoblastic lymphoma: high incidence of central nervous system relapse in patients treated with the Stanford University protocol. Ann Oncol 1992 [29]	н/д	12 дорослих пацієнтів з нелейкозною лімфобластною лімфомою	н/д	н/д	ПХТ за протоколом <b>Stanford V:</b> доксорубіцин, вінбластин, мехлоретамін, вінкрисин, блеоміцин, етопозид, преднізон	4 з 12 пацієнтів мали рецидив в ЦНС Не підтверджено високий рівень контролю рецидивів ЦНС при застосуванні протоколу Stanford	4 з 12 пацієнтів знаходяться в ПР, що триває від 6 до 88 місяців з моменту завершення індукційної терапії.
16.	De Witte T, Awwad B, Boezeman J, et al. Role of allogenic bone marrow transplantation in adolescent or adult patients with acute lymphoblastic leukaemia or lymphoblastic lymphoma in first remission. Bone Marrow Transplant 1994 [30]	н/д	69 пацієнтів віком 15-51 років 54 пацієнтів з нелікованим гострим лімфобластним лейкозом 15 пацієнтів з лімфобластною лімфомою	н/д	н/д	вінкрисин, преднізолон, даунорубіцин, циклофосфамід, цитарабін і аспарагіназа	58 пацієнтів досягли ПР протягом 8 тижнів ХТ. 1 пацієнт мав ремісію після аlogenної трансплантації кісткового мозку. Всього 86% пацієнтів досягли ПР.	33 пацієнта живі, відповідна актуарна виживаність 48 +/- 6% протягом 5 років після початку терапії. Виживаність від моменту досягнення ПР 53 +/- 7% Вживаність без ознак захворювання 52 +/- 7%.
17.	Colgan JP, Andersen J, Habermann TM, et al. Long-term follow-up of a CHOP-based regimen with maintenance therapy and central nervous system prophylaxis in lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 1994 [31]	н/д	39 пацієнтів з лімфобластною лімфомою	II	дослідження фази II	циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин і преднізолон ( <b>CHOP</b> ) / аспарагін аза + профілактика ЦНС: метотрексат інтратекально (6 разів і), опромінювання 24 Гр в 12 фракціях. Всі пацієнти, які мали	31 пацієнт (79%) - ПР. з них 12 мали рецидиви (39%). Небезпечні для життя лейкопенія або тромбоцитопенія спостерігалися в 69% пацієнтів у фазі індукції і в 70% у підтримуючій фазі.	19 з 39 пацієнтів (49%) залишалися в ЧР до 9 років.

№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
						ПР, лікувалися підтримуючою СНОР + цитарабін + метотрексат, а потім цитарабіну + метотрексат		
18.	Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. N Engl J Med 1990 [39]	1983-1988	129 пацієнтів 96 чоловіків і 33 жінок, середній вік 10 років (від 2 до 20).	I – 44 II – 85	67 пацієнтів отримували ХТ + ПТ 62 пацієнти отримували ХТ	Індукційна терапія складалася з 4 препаратів ( <b>СНОР</b> ) протягом 6 тижнів.	129 пацієнтів (100 %) ПР в кінці 6 тижнів індукційної терапії, і всі завершили приписаний курс лікування.	У пацієнтів, які отримували лише ХТ прогнозована 4-річна БВ $87,9 \pm 8,8\%$ У пацієнтів, які отримували комбіновану терапію прогнозована 4-річна БВ $87,3 \pm 9,4\%$ 93% пацієнтів, за прогнозами, будуть живі через 5 років.
19.	Phillips GL, Herzig RH, Lazarus HM, Fay JW, Griffith R, Herzig GP. High-dose chemotherapy, fractionated total-body irradiation, and allogeneic marrow transplantation for malignant lymphoma. J Clin Oncol 1986 [47]	н/д	17 пацієнтів 13 - з прогресуючим захворюванням 4 в стадії ремісії після первинної ХТ	н/д	н/д	хіміотерапія, фракціоноване загальне опромінення тіла (ТВІ) і аlogenна трансплантація кісткового мозку.	13 пацієнтів померли: 4 через прогресуючу лімфому, 7 через інтерстиціальну пневмонію, а 2 через ускладнення від пересадки.	11 з 13 (85%) хворих в рецидиві, які отримали трансплантацію, досягнули ремісії і три залишилися без ознак захворювання 41, 21 і 17 місяців потому; один пацієнт у другій ремісії, який отримав пересадку, без ознак захворювання через 11 місяців.
20.	Neth O, Seidemann K, Jansen	1986-	1075 пацієнтів	I	2 послідовні	21 пацієнт з PBL	У всіх пацієнтів була	При середньому



№	Автори, назва, № джерела в розд.14 АКН	Рік дослідження	Кількість пацієнтів, вік	Стадія	Опис дослідження	Схема	Безпосередній ефект	Вживаність
	P, et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. Med ediatr Oncol 2000 [50]	1995	до 18 років (усі види НХЛ). 3 них 27 пацієнтів (18 хлопчиків, 9 дівчаток) були діагностовані з PBLL. Середній вік 27 пацієнтів з PBLL склав 6,2 (0.7-15) років.	II III IV	багатоцентрові дослідження NHL-BFM 86 і 90.	лікувався відповідно до <b>BFM-ALL</b> -протоколу: 8 індукцій протягом 9 тижнів з наступною 8-тижневою консолідацією + метотрексат 5 г / м (2) x4. Пацієнти зі стадією I та II - тривалість терапії 24 місяці; пацієнти зі стадією III і IV отримали додатково 8 інтенсифікацій та опромінення голови (12 Гр для профілактики). 6 пацієнтів лікувалися відповідно до BFM протоколу: 2-6 5-денних курсів ХТ.	досягнута ремісія.	терміні спостереження 4,25 років ймовірність БВ на 10 років становила 0,73. 5 пацієнтів мали рецидив:

ЛХЛП – лімфома Ходжкіна з лімфоїдною перевагою  
 ФЛ – фолікулярна лімфома  
 MCL – мантийноклітинна лімфома  
 INFL індолентна нефолікулярна В-клітинна лімфома  
 SLVL – Лімфома із ураженням селезінки, варіант волосатоклітинного лейкозу  
 PBLL – Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma  
 PTCL – Pleomorphic T-cell lymphoma

ПР – повна ремісія  
 ЧР – часткова ремісія  
 ПВ – повна відповідь  
 ЧВ – часткова відповідь  
 ЗВ – загальна виживаність  
 БВ (EFS) – безподійна виживаність  
 ВДХТ – високодозова хіміотерапія

ВБП (PFS) – виживаність без прогресування  
 БРВ (FFS) – безрецидивна виживаність  
 FTF - freedom from treatment failure – загальна ефективність лікування  
 FF2R – відсутність другого рецидиву  
 ЧВ - загальна частота відповіді  
 ТТР - час до прогресування  
 н/д – немає даних

**ДОДАТОК 7**

До адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування лімфом у дорослих»

**Коментар робочої групи:**

До складу деяких схем ПХТ, що продемонстрували достатню ефективність у клінічних дослідженнях при лікуванні пацієнтів з рецидивними і рефрактерними формами лімфом, високоагресивними неходжкінськими лімфомами, входять лікарські засоби (зокрема, бортезоміб, вінорельбін, гемцитабін, карбоплатин, цисплатин), у яких в Інструкції для медичного застосування відсутні показання лімфома Ходжкіна та неходжкінські лімфоми, що унеможливує призначення таких схем пацієнтам з ЛХ та НХЛ. Необхідно зауважити, що не тільки в Україні, а і в США, Великобританії та інших країнах такі показання не внесені в інструкції для застосування цих препаратів.

Оскільки вибір схем ПХТ другої лінії досить обмежений, робоча група провела аналіз результатів деяких досліджень застосування таких схем ПХТ при лікуванні пацієнтів з ЛХ та НХЛ, які були опубліковані після виходу клінічної настанови *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. A National Health and Medical Research Council, Australia. December 2005.*

Вважаємо, що представлені в таблиці доказові дані сприятимуть поширенню інформації щодо застосування зазначених препаратів з метою надання ефективної і раціональної медичної допомоги пацієнтам з ЛХ та НХЛ

**Таблиця доказів результатів застосування хіміотерапії при лікуванні деяких видів лімфом за даними літературних джерел**

№ з/п	Джерело	Фаза дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Вид лімфоми	Схема ПХТ	Результат
1.	Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. Treon SP et al.	II	2009	23	НХЛ (МВ)	BDR	загальна частота відповіді – 96%; значна відповідь -83%, з них: ПВ – 5 ЧВ - 14 НВ – 3 ВБП – 18 медіана спостереження - 22.8 місяців
2.	Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. Ghobrial IM et al.	II	2010	26	НХЛ (МВ)	BR	(95% ДІ: 70-98%) ПВ-1 (4%), ЧР - 15(58%), НВ - 6(23%)
3.	Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada	II	2007	27	НХЛ (МВ)	Bortezomib	Загальна частота відповіді – 26% ЧВ – 7 (26%), СЗ – 19 (70%), ПВ – 1 (4%).

№ з/п	Джерело	Фаза дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Вид лімфоми	Схема ПХТ	Результат
	Clinical Trials Group. Chen CI, et al.						Через токсичність лікування припинено у 12 пацієнтів (44%)
4.	Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Goy A, et al.	II	2005	60	НХЛ	Bortezomib	Загальна частота відповіді – 26% (41% група А, 13% група В) ПВ – 8 ЧВ – 8 медіана спостереження – 9,3 місяці (від 1,7 до 24)
5.	Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Goy A et al.	II	2009	155	НХЛ (МКЛ)	Bortezomib	Медіана загальної виживаності 23,5 міс., у пацієнтів з ПР – 36 міс. 1- річна ЗВ – 69% Загальна ЧВ – 91% пацієнтів.
6.	Bortezomib, Rituximab, and Dexamethason (BORID) as Salvage Treatment in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Sustained Disease Control in Patients Achieving a Complete Remission. Session Type: Poster Session, Johannes Drach et al.	II	2007	16	НХЛ (МКЛ)	BDR	Загальна частота відповіді – 69% ПР – 6 (38%)
7.	Efficacy and toxicity of two schedules of R-CHOP plus bortezomib in front-line B lymphoma patients: a randomized trial from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)	II	2007	49	НХЛ	R-CHOP plus bortezomib	Загальна частота відповіді – 83% При медіані спостереження 1 рік: ЗВ – 100% БВ – 80%
8.	Efficacy and toxicity of two schedules of bortezomib in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma: a randomised phase II trial from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Ribrag V, et al.	II	2013	87	НХЛ (ФЛ)	Bortezomib	ПВ: група А 15 (30%), тривалість відповіді 16 міс. група В 8 (22%), тривалість відповіді 15 міс
9.	Multicenter randomized phase II study of weekly or twice-weekly bortezomib plus rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal-zone B-cell lymphoma	II	2009	81	НХЛ (70 ФЛ, 11 ЛЗМ)	BR	<u>Група А:</u> Загальна частота відповіді 49% ПВ – 14% <u>Група В:</u> Загальна частота відповіді 43%

№ з/п	Джерело	Фаза дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Вид лімфоми	Схема ПХТ	Результат
	de Vos et al.						ПВ – 10% Медіана часу до прогресії – 10 міс. Медіана тривалості відповіді 9,3 міс.
10.	Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naive or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial Coiffier et al.	III	2011	676 Група R – 340 Група BR – 336	НХЛ (ФЛ):	BR	Період спостереження – 33,9 міс. <u>Група R</u> : медіана виживаності без прогресії 11 міс., частота побічних ефектів класу 3 і вище – 70 (21%), серйозних – 37 (11%) <u>Група BR:</u> медіана виживаності без прогресії 12,8 міс., частота побічних ефектів класу 3 і вище – 152 (46%), серйозних – 59 (18%)
11.	ClinicalTrials.gov NCT00547534 The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Friedberg JW et al.	II	2011	30 (оцінювались 29)	НХЛ	BR	Медіана спостереження – 24 міс. загальна частота відповіді – 24 (83%) ПВ – 15 ЧВ -9 ВБП – 47%
12.	Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study	II	2011	73 (оцінено 63, які отримали ескальовану дозу бендамустину)	НХЛ	BR	Загальна частота відповіді - 88% ПВ -53% Медіана тривалості відповіді 11,7 міс. (від 9,2 до 13,3). Медіана виживаності без прогресії 14,9 міс (від 11,1 до 23,7)
13.	GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. López A, et al.	II	2008	32	НХЛ (ДВВКЛ)	GEMOX-R	Протягом 12 міс.: ЗВ – 41% ВБП – 29% Загальна частота відповіді – 43% ПВ – 34% Медіана спостереження 13 міс. Медіана виживаності 9 міс.
14.	An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-	II	2001	24	НХЛ	GEMOX-R	Медіана виживаності 10,6 міс. Ймовірність 1-річної: ВБП - 47%

№ з/п	Джерело	Фаза дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Вид лімфоми	Схема ПХТ	Результат
	Hodgkin's lymphoma. Chau I, et al.						ЗВ - 50%
15.	Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Machover D, et al.	II	2001	15	НХЛ	DHAOx	Період спостереження 17 міс. ПВ – 8 (53%) ЧВ – 3 (20%)
16.	Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for high-dose therapy (HDT): A GELA study. T. EL Gnaoui, et al.	II	2003-2009	49	НХЛ (ДВВКЛ)	GEMOX-R	Після 4 курсів ХТ: ПВ/ПВнепідт. - 21 (44%) ЧВ – 8 (17%) загальна частота відповіді - 61%. Після 8 курсів ХТ: ПВ – 18 ЧВ – 4 Прогрес захворювання – 7
17.	Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. T El Gnaoui, et al.	II	2002 – 2005	46	НХЛ (ДВВКЛ)	GEMOX-R	загальна частота відповіді – 83% ПВ – 55% 2-річна БРВ – 43%, ЗВ – 65%
18.	Treatment with rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAOx) produces a strong long-term antitumor effect in previously treated patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. Machover D et al.	II	2009	22	НХЛ	DHAOx	ПВ – 21 (95%) ЧВ – 1 Медіана спостереження – 58,3 міс. Рецидив – 2 ВБП – 84% протягом 38,2 міс.
19.	R-Dhaox, high dose chemotherapy (HDC) and rituximab maintenance as salvage treatment in relapsed/refractory (R/R) follicular (F) and mantle cells (MC) lymphomas (NHL) Rupolo et al	II	2007	31 Середній вік 51 (30-66) з ФЛ (21) та МКЛ (9)	НХЛ: ФЛ МКЛ	DHAOx	ЗВ: у пацієнтів з ФЛ –94% у пацієнтів з МКЛ – 100% 3-річна БРВ: у пацієнтів з МКЛ – 100% у пацієнтів з ФЛ – 68%
20.	Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated	н/д	2007	91	ЛХ	GVD	загальна частота відповіді – 70% ;

№ з/п	Джерело	Фаза дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Вид лімфоми	Схема ПХТ	Результат
	liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804 Bartlett NL, et al						ПР – 19% з проведенням АТСК <u>4-річна</u> : БРВ – 52% ЗВ – 70% без АТСК <u>4-річна</u> БРВ – 10% ЗВ – 34%
21.	Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. Gopal AK, et al.	II	2010	51	НХЛ (ФЛ, МКЛ, РТCL, SLL)	GDP and rituximab	загальна частота відповіді – 67% ПВ – 31%
22.	Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Baetz T, et al.	II	2003	23	ЛХ	GDP	загальна частота відповіді – 69,5% ПВ – 4 ЧВ – 12 стабілізація захворювання – 7
23.	Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study et al.	II	2005	15	НХЛ	GVP	Медіана ЗВ 13,8 міс. Медіана часу до прогресії – 4.4. міс. ПР – 5 ЧР – 3
24.	Vinorelbine, gemcitabine, procarbazine and prednisone (ViGePP) as salvage therapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Di Renzo N, et al.	II	1999-2002	69	НХЛ	ViGePP	ПР– 23% 3-річна ВБП – 40% 3-річна ЗВ – 25%
25.	Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory DLBCL: by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Papageorgiou ES et al.	II	2005	22	НХЛ (ДВВКЛ)	gemcitabine and vinorelbine	Медіана спостереження 44 міс. Загальна частота відповіді 50% ПР – 3 (14%) ЧР – 8 (36%) Медіана ЗВ 12,9 міс. Медіана часу до прогресії– 8,1 міс.
26.	Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an	н/д	2002	102	НХЛ	DHAP	Загальна частота відповіді – 89% ПВ – 21%

№ з/п	Джерело	Фаза дослідження	Рік	Кількість пацієнтів	Вид лімфоми	Схема ПХТ	Результат
	effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease Josting A, et al.						ЧВ – 68%
27.	Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. Hagberg H, et al.	2003-2006	III	396	НХЛ (ДВВКЛ)	R-ICE R-DHAP	3-річна ВБП - 47,5% і достовірно не розрізнялася між R-ICE (28,7%) та R-DHAP (40,9%). 3-річна ЗВ – 50,8% (R-ICE – 47,7% і R-DHAP – 54%).
28.	Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Zelenetz AD, et al.	III	2003	222	Агресивні НХЛ	ICE	Загальна частота відповіді – 72% Медіана спостереження 5 років (64.6 міс.) ВБП – 29.2% ЗВ – 38.4% (для хіміочутливих пацієнтів ВБП – 38.9% ,ЗВ – 48.6%)
29.	Risk-adapted therapy for relapsed and refractory lymphoma using ICE chemotherapy	III	2002	400	ЛХ НХЛ	ICE	Загальна частота відповіді: НХЛ – 72% ЛХ – 84%

ДВВКЛ – дифузна В-великоклітинна лімфома  
 МВ – макроглобулінемія Вальденстрема  
 МКЛ – мантийноклітинна лімфома  
 ЛЗМ – лімфома зони мантиї  
 ФЛ – фолікулярна лімфома  
 SLVL – Лімфома із ураженням селезінки, варіант волосатоклітинного лейкозу  
 PTCL – Pleomorphic T-cell lymphoma

ПР – повна ремісія  
 ЧР – часткова ремісія  
 ПВ – повна відповідь  
 ЧВ – часткова відповідь  
 НВ (MR) – незначна відповідь  
 ЗВ (OS) – загальна виживаність  
 БВ (EFS) – безподійна виживаність  
 ORR – (загальна) частота відповіді

ВБП (PFS) — виживаність без прогресування  
 БРВ (FFS) - – безрецидивна виживаність  
 FFTF - freedom from treatment failure – загальна ефективність лікування  
 FF2R – відсутність другого рецидиву  
 TTF – час до невдачі лікування  
 TTNT – час до наступного лікування  
 TTP - час до прогресування  
 н/д – немає даних

## Список літератури, використаної робочою групою під час роботи з настановами

1. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О., Горох Є.Л., Ришов А.Ю., Сумкіна О.В., Куценко Л.Б. Рак в Україні 2010-2011рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. №13. Київ, 2012.
2. Л.В. Новак, З.В. Масляк, О.М. Цяпка та інші «Показники діяльності гематологічної служби України в 2007 році». Збірник. Львів-2008.
3. Diehl V, Brilliant C, Franklin J et al. BEACOPP Chemotherapy for Advanced Hodgkin's Disease: Results of Further Analyses of the HD9- and HD12- Trials of the German Hodgkin Study Group (GHSJ). Blood 2004; 104: 307a.
4. Rummel MJ et al., Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Blood, 2009; 114: abstract 405.
5. G. Salles et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. The Lancet, Volume 377, Issue 9759, Pages 42 - 51
6. Dimopoulos M.A., Gertz M.A., Kastritis E. et al. Update on treatment recommendations from the 4th International Workshop on WM. J Clin Oncol 2009;27:120-126.
7. Dimopoulos M.A., Anagnostopoulos A., Kyrtsolis M.C., et al. Primary treatment of WM with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2007;25:3344-3349.
8. Gertz M.A., Rue M., Blood E., et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for WM: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma 2004;45:2047-2055.
9. Ioakimidis L., Patterson C.J., Hunter Z.R. et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in WM. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:62-66.
10. Treon S.P., Ioakimidis L., Soumerai J.D. et al. Primary treatment of WM with bortezomib. Dexamethasone and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol 2009;27:3830-3835.
11. Treon S.P., Soumerai J.D., Branagan A.R. et al. Thalidomide and rituximab in WM. Clin Cancer res 2009;15:355-360.
12. Peterson B.A., Petrona G.R., Frizzera G. et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas. J Clin Oncol 2003;21:5-15.
13. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP ± R for eight cycles to CHOP ± R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) / P. J. Stiff, J. M. Unger, J. Cook et al. // J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 8001).
14. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the second interim analysis of the LNH03-6B Gela study / R. Delarue, H. Tilly, G. Salles et al. // Ann of Onc. - 2011. - Vol.22, Suppl. 4. - Abstract 106.
15. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial / C. Récher, B. Coiffie, C. Haioun // The Lancet, Volume 378, Issue 9806, Pages 1858 - 1867, 26 November 2011.
16. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, Muzikansky A, Hochberg EP. Intravenous Metotrexate as Central Nervous System Prophylaxis Is Associated With a Low Risk of CNS Recurrence in High-Risk Patients With DLBCL, Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4283-90. doi: 10.1002/cncr.25278.
17. Dreyling M, Lenz G, Hoster E. et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplant in first remission significantly



- prolongs PFS in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105:2677-2684.
18. Steinbach G et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med.* 1999 Jul 20;131(2):88-95.
  19. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 10;23(26):6415-20.
  20. Cohen SM et al. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist.* 2006 Nov-Dec;11(10):1100-17.
  21. Martinelli G et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):1979-83. Epub 2005 Jan 24.
  22. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): the next step. *J Clin Oncol.* 2000;18:3144-3150.
  23. Toshiki Kawamura, Tsuneo Ishiguchi, Yuta Shibamoto, Hiroyuki Ogino et al. Results of Primary Central Nervous System Lymphoma Treated by Radiation and Chemotherapy: Retrospective Analysis of Twelve Institutions in the Tokai District of Japan, 1995-1999. *Radiation Medicine: Vol. 24 No. 1, 9-16 p.p., 2006.*
  24. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999,17.1244-1253. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000,18.2351.
  25. Cheson BD, Pfisner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007,25:579-586.
  26. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.
  27. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:133-139.
  28. Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al. R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 965.
  29. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 405.
  30. Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008;113:108-116.
  31. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, Kuhnt E, Loeffler M, Pfreundschuh M, Ho AD; MabThera International Trial (MInT) Group. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22(3):664-70. Epub 2010 Aug 19.
  32. Todeschini G, Secchi S, Morra E, Vitolo U, Orlandi E, Pasini F, Gallo E, Ambrosetti A, Tecchio C, Tarella C, Gabbas A, Gallamini A, Gargantini L, Pizzuti M, Fioritoni G, Gottin L, Rossi G, Lazzarino M, Menestrina F, Paulli M, Palestro M, Cabras MG, Di Vito F, Pizzolo G. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer.* 2004 Jan 26;90(2):372-6.

33. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, Hagemeister FB, Keating MJ, Cabanillas F, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Apr 1;106(7):1569-80.
34. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, Lee EJ, Vardiman JW, Powell BL, Barcos M, Bloomfield CD, Schiffer CA, Peterson BA, Canellos GP, Larson RA. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer*. 2004 Apr 1;100(7):1438-48.
35. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, Hagemeister FB, Keating MJ, Cabanillas F, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Apr 1;106(7):1569-80.
36. J. A. Barnes, A. S. LaCasce, Y. Feng, C. E. Toomey, D. Neuberg, J. S. Michaelson, E. P. Hochberg and J. S. Abramson. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* (2011): mdq677 doi: 10.1093/annonc/mdq677
37. K. Dunleavy, S. Pittaluga, A. S. Wayn, M. Shovlin, J. L. Johnson, R. Little, S. Steinberg. MYC 1 AGGRESSIVE-B-CELL LYMPHOMAS: NOVEL THERAPY OF UNTREATED BURKITT LYMPHOMA (BL) AND MYC 1 DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL) WITH DA-EPOCH-R
38. HERWIG M. STRIK, ANNETTE SPREER, HOLGER NAGEL, SONJA JACOB, WOLFRAM JUNG, BERND KITZE and MATHIAS BÄHR. Clinical Response Following Adjuvant Temozolomide in a Patient with Primary Cerebral Lymphoma *ANTICANCER RESEARCH* 24: 4121-4126 (2004)  
<http://ar.iiarjournals.org/content/24/6/4121.full.pdf>
39. Gaurav D. Shah, Joachim Yahalom, Denise D. Correa, Rose K. Lai, Jeffrey J. Raizer, David Schiff, Renato LaRocca, Barbara Grant, Lisa M. DeAngelis, and Lauren E. Abre. Combined Immunochemotherapy With Reduced Whole-Brain Radiotherapy for Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*  
<http://jco.ascopubs.org/content/25/30/4730.full.pdf>
40. Drs. Matthew Cheung & Kevin Imr. Primary CNS Lymphoma. January 2008.  
<http://www.hematology.utoronto.ca/Assets/Hematology+Digital+Assets/treatment+policies/Primary+CNS+Lymphoma.pdf>
41. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health, National Cancer Institute.
42. Cunningham D, Smith P, Mouncey P et al. A phase III trial comparing R-CHOP 14 and R-CHOP 21 for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 8000).
43. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. A prospective study of dose-adjusted EPOCH with rituximab in adult patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma: a regimen with high efficacy and low toxicity. 10th International Conference on Malignant Lymphomas Abstracts. *Ann Oncol*. 2008;19(suppl 4):iv83-iv84.
44. Purroy N, Lopez A, Vallespi T, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma. A Phase 2 study conducted by the Spanish PETHEMA group. *Blood*. 2009;114:abstract 2701.
45. Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al. Efficacy and toxicity of rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or Burkitt-like leukemia/lymphoma: Cancer and Leukemia Group B (Calgb) study 10002. *ASH*, 2010; Orlando, FL. *Blood*. 2010; 116:Abstract 858.

46. Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2012
47. Waldenström's Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2012.
48. Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2012.
49. Наказ МОЗ України №33 від 23.02.2000 «При штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я» затверджено посаду лікаря-психотерапевта в онкологічних диспансерах.
50. Наказ МОЗ України № 208 від 30.12.1992 "Про заходи подальшого покращання і розвитку онкологічної допомоги населенню"
51. Наказ МОЗ України №10 від 22.01.1996 „Про створення національного канцер-реєстру України"
52. Наказ МОЗ України №340 від 28.11.1997 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії»
53. Наказ МОЗ України № 226 від 27.07.1998 " Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей "
54. Наказ МОЗ України № 318 від 09.11.1998 «Про затвердження облікової форми - Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення»
55. Наказ МОЗ України №184 від 26.07.1999 «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в стаціонарах лікувально-профілактичних закладів»
56. Наказ МОЗ України №33 від 23.02.2000 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я» затверджено посаду лікаря-психотерапевта в онкологічних диспансерах.
57. Наказ МОЗ України № 554 від 17.09.2007 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія»».
58. Наказ МОЗ України № 645 від 30.07.2010 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 № 554 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»».
59. Наказ МОЗ України № 647 від 30.07.2010 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»».