

## Лимфома маргинальной зоны

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов, селезенки и лимфатических тканей. Выделяют три типа ЛМЗ:

- Нодальная – 2% НХЛ
- Экстранодальная MALT (мукозоассоциированная) – 8% НХЛ
- Селезенки – 1% НХЛ

Наиболее часто при экстранодальных MALT-лимфомах поражается желудочно-кишечный тракт (около 50%). Среди органов ЖКТ на долю MALT-лимфомы желудка приходится до 80%. Кроме того, часто встречается поражение орбиты, легкого, кожи.

Согласно современным представлениям, основным этиологическим фактором ЛМЗ является хроническая иммунная стимуляция (инфекция, аутоиммунные заболевания). Существует доказанная связь между инфицированностью *Helicobacter pylori* и MALT-лимфомой желудка, *Borrelia burgdorferi* и ЛМЗ кожи, *Chlamydophila psittaci* и ЛМЗ орбиты, *Campylobacter jejuni* и IPSID (иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки), вирусом гепатита С и ЛМЗ селезенки, а также MALT-лимфомами других локализаций.

### Диагностика

#### 1. Обследование

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

При *MALT-лимфоме желудка* необходимо выполнение гастроскопии и при возможности ЭХО-гастроскопии с множественной биопсией пораженных и визуально неизмененных участков слизистой. Обязательно исследование *Helicobacter Pylori* в соответствии с консенсусом Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г., включающее гистопатологическое исследование и определение чувствительности к антимикробным препаратам, в том числе к кларитромицину; при негативном результате – неинвазивная диагностика данного возбудителя: антиген в стуле, уреазный дыхательный тест, антитела в крови. Кроме того, желательна цитогенетическое исследование для исключения t(11;18), которая является неблагоприятным фактором прогноза ответа на антибактериальную терапию и требует выбора иного метода лечения.

При некоторых вариантах *MALT-лимфом других локализаций* необходимо определение ассоциированного с данным вариантом инфекционного агента (исследование *Borrelia burgdorferi* при ЛМЗ кожи, исследование *Chlamydophila psittaci* при ЛМЗ орбиты).

При обследовании больных нодальными ЛМЗ необходимо тщательное исследование областей, прилежащих к зоне нодального поражения, для исключения распространения экстранодальных ЛМЗ на лимфоузлы:

- л/у шеи – глаза, околоушные и другие слюнные железы, щитовидная железа;
- подмышечные л/у – легкие, молочная железа, кожа;
- медиастинальные л/у – легкие;
- л/у брюшной полости – селезенка и ЖКТ;
- паховые и подвздошные л/у – ЖКТ и кожа;
- все отделы пищеварительной трубки при поражении желудка.

## 2. Стадирование

MALT-лимфомы желудка стадируют согласно системе стадирования лимфом ЖКТ Лугано (см. табл. 4). Другие лимфомы маргинальной зоны стадируют согласно классификации Ann Arbor.

Таблица 4

Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций

Схема стадирования лимфом ЖКТ (Лугано, 1993 г.)		Стадия по Ann Arbor	Стадия по TNM	Распространение опухоли
IE1	Поражение ограничено ЖКТ			
	IE1 слизистая, подслизистая	IE	T1 N0 M0	Слизистая, подслизистая
	IE2 мышечный слой, сероза	IE	T2 N0 M0	Мышечный слой
		IE	T3 N0 M0	Серозная оболочка
IIE2	Распространение на брюшную полость			
	IIE1 вовлечение ближайших локальных л/у	IIE	T1-3 N1 M0	Перигастральные л/у
	IIE2 вовлечение отдаленных регионарных узлов	IIE	T1-3 N2 M0	Отдаленные л/у
IIE2	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IIE	T4 N0 M0	Инвазия прилежащих структур
III-IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение	IIIE	T1-4 N3 M0	Поражение л/у по обе стороны диафрагмы, отдаленные
		IV	T1-4 N0-3 M1	

	наддиафрагмальных л/у			метастазы (КМ, дополнительные экстранодальные очаги)
--	--------------------------	--	--	---

## Лечение

### **1. Лечение больных MALT-лимфомой желудка**

Выбор тактики лечения больных MALT-лимфомой желудка зависит от стадии заболевания и от инфицированности *H. pylori*.

#### **а. Ранние стадии, инфицированность *Helicobacter pylori***

При выявлении инфицированности *H. pylori* больным IE1 стадии рекомендуется эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия (в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г.) с эндоскопическим подтверждением эрадикации *H. pylori* через 3 месяца или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии [II, A].

При выявлении транслокации 11;18 после антихеликобактерной терапии (вне зависимости от ее эффективности) необходимо назначение монотерапии ритуксимабом или лучевой терапии СОД 24-30 Гр.

При морфологически доказанной регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 месяца рекомендуется динамическое наблюдение. При сохранении *H. pylori* показана антихеликобактерная терапия второй линии до полной эрадикации инфекции. При отсутствии регрессии лимфомы на фоне антихеликобактерной антибиотикотерапии показана лучевая терапия (в зону облучения необходимо включать желудок и перигастральные лимфатические узлы, РОД 2 Гр, СОД 24-30 Гр; следует помнить о том, что при каждом сеансе облучения желудок должен быть одинакового объема) [III, B]. При эрадикации возбудителя, но наличии лимфомы без клинических симптомов рекомендуется выжидательная тактика с регулярным эндоскопическим мониторингом (каждые 3 месяца); возможно дополнительное наблюдение для решения вопроса о лучевой терапии или химиотерапии с ритуксимабом через 3 месяца.

Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа (R- хлорамбуцил, R-CVP, RB и т.д.) [III, B-C].

Аналогичная тактика показана больным с IE2, IIE стадиями при наличии *H. pylori*. Однако в связи с меньшей эффективностью антибиотиков в данной группе больных рекомендуется более раннее начало лучевой терапии.

При изъязвленной кровоточащей опухоли проводится хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией 30 Гр.

Предлучевую подготовку рекомендуется проводить натощак – не менее 4 часов после приёма пищи. Органы риска: сердце, левая почка, спинной мозг, поджелудочная железа. Перед началом лечения обязательно исследование выделительной функции обеих почек (РИД). Желательно оценивать движения лёгких, проводить ЛТ с задержкой дыхания на вдохе (респираторный гейтинг).

Суммарные дозы на желудок и перигастральные лимфатические узлы (даже без признаков их вовлечения) должны составлять 30 Гр + «буст» на видимую опухоль 6 Гр.

Использование передовых технологий ЛТ, таких как 3D конформная лучевая терапия и её варианты (IMRT, VMAT), позволяет подвести высокую дозу к органу-мишени и снизить её на органы риска.

#### **б. Ранние стадии, отсутствие *Helicobacter pylori***

Если *H. pylori* не обнаружен и антитела к нему негативны, больным ранними стадиями MALT-лимфомы желудка показана лучевая терапия (программа такая же, как при неэффективности антибиотикотерапии) [III, B]. Больным с транслокацией 11;18 необходимо увеличивать дозу лучевой терапии. В таких ситуациях после подведения СОД 30 Гр целесообразно сделать 2-3 недельный перерыв с повторной оценкой степени регрессии опухоли, при наличии остаточной опухоли – дополнительное локальное облучение (10-14 Гр).

При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом [III, C].

Через 3-6 месяцев после завершения лучевой терапии необходимо проведение рестадирования с эндоскопическим исследованием и биопсией зон поражения. При ПР рекомендуется обследование каждые 3-6 месяцев и затем ежегодно. Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.

#### **с. Стадия IIIЕ, IV**

Показаниями к началу лечения больных распространенными стадиями MALT-лимфомы желудка являются болевой синдром, нарушение функции органа, кровотечение, массивное поражение. При отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение. При наличии показаний рекомендовано проведение иммунотерапии (режимы, рекомендованные для ФЛ I-II цитологического типа) или локальная лучевая терапия только на пораженную опухолью часть органа, РОД 2 Гр, СОД 20-40 Гр, в зависимости от переносимости лечения пациентом.

В случае рецидива лечение может включать применение ритуксимаба в монотерапии или в комбинации с цитостатиками (схемы для ФЛ I-II цитологического типа) и лучевую терапию, если она не проводилась в первой линии.

## **2. Лечение больных MALT-лимфомой других локализаций**

Установление диагноза MALT-лимфомы других локализаций не является показанием к немедленному началу лечения. Показаниями к лечению являются нарушение функции органа, болевой синдром, массивное опухолевое поражение. При отсутствии показаний рассматривается вопрос о динамическом наблюдении при возможности его полноценного осуществления.

Терапией выбора при ранних стадиях MALT-лимфом других локализаций является лучевая терапия на вовлеченные области. В большинстве случаев достаточной лечебной дозой считается 30-36 Гр [IV, C].

При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом [III, C].

В отдельных случаях при выявлении солитарного опухолевого очага в таких органах, как легкие, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка у полностью обследованных больных может быть использован хирургический подход. Обнаружение клеток лимфомы по краю разреза диктует необходимость проведения локорегионарной лучевой терапии.

При проведении лучевой терапии MALT-лимфомы орбиты в поле облучения включается орбита и вовлеченные экстраорбитальные зоны, при поражении конъюнктивы или век – весь конъюнктивальный мешок. При этом следует экранировать передние отделы глаза для снижения лучевой нагрузки на хрусталик, но без ущерба для подведения адекватной дозы к опухоли. Доза облучения MALT-лимфомы орбиты должна составлять 24-30 Гр, при значительном распространении может обсуждаться СОД 36 Гр. Для снижения частоты лучевых повреждений рекомендуется проводить лечение РОД 1,5-2 Гр. В случае развития помутнения хрусталика (лучевая катаракта по данным разных исследований развивается в сроки 24-150 мес.) возможна замена его искусственным. Лучевые повреждения – сухость роговицы, кератит, макулярная дегенерация возникают не так часто (8-12%) и достаточно успешно лечатся с помощью препаратов, стимулирующих процессы регенерации и репарации тканей глаза, улучшающих метаболизм, укрепляющих сосуды глаза (тауфон, эмоксипин, солкосерил).

При выявлении распространенных стадий заболевания (экстранодальное поражение и множественное нодальное распространение) проводится лечение в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа [IV, C].

После завершения терапии – в случае ее эффективности – показано динамическое наблюдение каждые 3-6 месяцев, далее ежегодно в течение 5 лет. При локальном рецидиве рекомендуется лучевая терапия или иммунохимиотерапия аналогичная таковой для

распространенных форм ФЛ, при системном рецидиве проводится иммунохимиотерапия как для лечения распространенных форм ФЛ.

Если при любой стадии иммуногистохимически выделяется в лимфоме крупноклеточный компонент, то лечение проводится в соответствии с рекомендациями для диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

### **3. Лечение нодальных лимфом маргинальной зоны**

Больные нодальными лимфомами маргинальной зоны должны получать лечение, аналогичное рекомендованному для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.

### **4. Лечение лимфом маргинальной зоны селезенки**

Показаниями к началу лечения больных ЛМЗ селезенки являются спленомегалия или прогрессирующая цитопения. Больным без этих симптомов может быть рекомендовано динамическое наблюдение. Выбор тактики лечения при наличии показаний осуществляется на основании диагностики вируса гепатита С.

При наличии показаний к лечению, выявлении вируса гепатита С рекомендуется проведение терапии вирусного гепатита (интерферон альфа, рибавирин) [IV, С].

При негативных результатах обследования на гепатит С или противопоказаниях к противовирусному лечению больным со спленомегалией показано проведение монотерапии ритуксимабом, полихимиотерапии с ритуксимабом или выполнение спленэктомии. При отсутствии показаний к началу лечения или после завершения курса лечения рекомендуется обследование каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет и затем ежегодно. При прогрессировании назначается иммунохимиотерапия в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.

## **Приложения**

### **Схемы лекарственного лечения**

#### **Монотерапия ритуксимабом**

- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

#### **R-CHOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-CVP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **RB**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-miniCHOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-CEPP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид 70 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-CEOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **CMED**

- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Лейковорин 15 мг в/в, через 24 часа после введения метотрексата и далее каждые 6 часов, всего 12 введений
- Этопозид 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

#### **R-CHOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-CNOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-FC**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день



#### **R-FND**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-FCM**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-BAC**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2
- Цитарабин 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2, 3

Лечение возобновляется на 29 день

#### **Ri-BVD**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-2
- Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в, день 2

Лечение возобновляется на 29 день

#### **VcR-CAP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11
- Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1

- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь или в/в, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-MACOP-B**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

#### **DA-R-EPOCH**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0, все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0
- Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубин 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

*В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубин и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:*

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

#### **Схемы 2-ой линии (кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)**

##### **IGEV**

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5

- Ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 5

#### **GIDOX**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 (с уромитексаном)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

#### **DHAP**

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, день 2

#### **ESHAP**

- Этопозид 40 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 5

#### **MINE**

- Ифосфамид 1330 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Этопозид 65 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

#### **IVAM**

- Ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 5

#### **ICE**

- Вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2

#### **VBR**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
- Бортезомиб 1,6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22

- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

Всего 5 курсов

#### **GEM-P**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1000 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

#### **Схемы 2-ой линии (не кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)**

#### **GDP**

- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

#### **GemOx**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 120 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

#### **ViGePP**

- Винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-15

#### **CEM**

- Ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> в/м, дни 1, 8, 21, 23

#### **DEXA-BEAM**

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 3
- Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 4-7

#### **miniBEAM**

- Кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 6

## **БАЕМ**

- Ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

## **РЕРС**

- Преднизолон 20 мг внутрь
- Циклофосфамид 50 мг внутрь
- Этопозид 50 мг внутрь
- Прокарбазин 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$ , и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.

## **Режимы антихеликобактерной терапии (для лечения MALT-лимфомы желудка)<sup>1</sup>**

### ***Первая линия антихеликобактерной терапии***

- Ингибитор протонной помпы<sup>2</sup>
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 14 дней

- Висмута трикалия дицитрат 120 мг х 2 раза
- Ингибитор протонной помпы<sup>19</sup>
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 14 дней

- Висмута трикалия дицитрат 120 мг х 2 раза
- Ингибитор протонной помпы<sup>19</sup>
- Тетрациклин 500 мг х 2 раза (х 4 раза во второй линии)
- Метронидазол 500 мг х 3 раза

---

<sup>1</sup> Выбор режима антихеликобактерной терапии должен быть основан на рекомендациях консенсуса Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г.

<sup>2</sup> Ингибиторы протонной помпы:

- Рабепразол 20 мг х 2 раза
- Омепразол 20 мг х 2 раза
- Эзомепразол 20 мг х 2 раза
- Лансопразол 30 мг х 2 раза
- Пантопразол 40 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 10-14 дней (может применяться во 2 линии, если не применялась ранее)

- Ингибитор протонной помпы<sup>19</sup>
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

5 дней

+

- Ингибитор протонной помпы<sup>19</sup>
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Тинидазол 500 мг х 2 раза

5 дней (может применяться во 2 линии, если не применялась ранее)

### ***Вторая линия антихеликобактерной терапии***

- Ингибитор протонной помпы<sup>19</sup>
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза
- Фуразолидон 200 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 10 дней

- Ингибитор протонной помпы<sup>19</sup>
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза
- Тетрациклин 500 мг х 4 раза

Продолжительность лечения 10 дней (если ранее не применялась классическая квадротерапия)

### **Библиография**

1. Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М., и соавт. Морфологическая диагностика MALT-лимфомы желудка. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:2-4
2. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А., и соавт. Клинические аспекты MALT-лимфом. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:5-6
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны. «Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012;2:176-187
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт, Флоренция, 2010). Вестник практического врача. Спецвыпуск 1. 2012
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-664
6. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:359-64
7. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:307-13
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008

9. 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(8):2486-92
10. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1624-30
11. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Поддубная И.В., и соавт. Неходжкинские лимфомы желудка: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;9:33-37
12. Малихова О.А., Черкес Л.В., Кувшинов Ю.П., и соавт. Эндоскопическая и эндосонографическая диагностика неходжкинских лимфом желудка. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(4):305-315
13. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood.* 2003;101(7):2489-95
14. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood.* 2003;101(7):2547-50
15. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol.* 1994;5(5):397-400
16. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol.* 2009;20(6):1086-93
17. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2009;41(7):467-73
18. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer.* 2005;104(3):532-40
19. Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):405-11
20. ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 (Suppl 5):v175-6.
21. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer.* 2010;116(16):3815-24.
22. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, 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;23(9):1979-83
23. Шаленков В.А., Неред С.Н., Поддубная И.В., Стилиди И.С. Место хирургии в лечении осложненных форм неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(4):338-348
24. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist.* 2006;11(3):285-91
25. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia.* 2004;18(10):1711-6
26. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):468-73

27. Arcaini L, Vallisa D, Merli M, et al. Hematological response to antiviral treatment in 94 patients with indolent B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2011;22 (Supp 4): Abstract 138
28. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125-35
29. Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol*. 2010;21(4):851-4.
30. Milosevic R, Todorovic M, Balint B, et al. Splenectomy with chemotherapy vs surgery alone as initial treatment for splenic marginal zone lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15(32):4009-4015