

Нодальные Т-клеточные лимфомы

Определение и эпидемиология

Термином периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) обозначают опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и NK-клеток. Эта редкая группа заболеваний характеризуется патобиологической гетерогенностью и составляет около 15% от всех лимфом. Вне зависимости от особенностей своего развития и течения, за редким исключением, это агрессивные лимфомы с плохим прогнозом.

Наиболее объективная информация по заболеваемости ПТКЛ представлена Национальным институтом рака США в рамках программы по надзору, эпидемиологии и результатам лечения (The Surveillance, Epidemiology, and End Results– SEER), которая включает информацию о всех подтипах ПТКЛ, зарегистрированных в США. По данным SEER заболеваемость Т/NK-клеточными лимфомами составляет 1.79/100000 в год. ПТКЛ распространены преимущественно среди взрослого населения. Медиана возраста составляет 61 год (17-91 год). Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

Подробный эпидемиологический анализ ПТКЛ проведен участниками Международного проекта по Т-клеточным лимфомам, в который включены 22 центра из Северной Америки, Европы и Азии с анализом 1314 случаев. Наиболее частой нозологической формой является периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная (ПТКЛн) – 25,9% всех ПТКЛ. На втором месте по частоте стоит ангиоиммунобластная лимфома (АИЛ) – 18,5%. Следующая по частоте – анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), на долю ее вариантов ALK+ и ALK- приходится 6,6 и 5,5% соответственно. Диагноз экстранодальной NK/Т-клеточной лимфомы, назальный тип (NK/ТКЛ) установлен в 10,4%, а Т-клеточной лимфомы/лейкоза взрослых (ТЛЛВ) в 9,6% случаев. Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (ТКЛЭ) диагностирована в 4,7% случаев. Каждый из остальных вариантов ПТКЛ составляет не более 2% представленной выборки. Интересными представляются данные относительно географического распространения того или иного вида ПТКЛ. Так, ПТКЛн является наиболее частым вариантом в Северной Америке и Европе. NK/ТКЛ и ТЛЛВ распространены преимущественно в Азии и Латинской Америке. АККЛ, ALK+ чаще всего диагностируется в Северной Америке. АИЛ чаще встречается в Европе, нежели в других географических регионах. Вероятной причиной этого являются этнические различия населения указанных регионов.

Классификация и диагностика

1. Классификация

Выделение различных типов Т-клеточных лимфом осуществляется не только на основании клинических особенностей того или иного заболевания, а в первую очередь предполагает детальный анализ морфологии, иммунофенотипа и молекулярно-генетических характеристик опухоли. Наиболее полное описание разновидностей Т- и NK-клеточных лимфопролиферативных заболеваний с учетом всего многообразия данных о морфологии и биологических особенностях представлено в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация ВОЗ Т/НК-ЛПЗ (2008 г.).

Т- и НК- клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов	Морфологический код (МКБ-О)	Код заболевания (МКБ-10)
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	9834/3	C91.6
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	9831/3	C91.7
<i>Хроническое лимфопролиферативное заболевание из НК-клеток **</i>	9813/3	C91.7
Агрессивный НК-клеточный лейкоз	9948/3	C94.7
<i>Системное EBV-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста **</i>	9724/3*	C84.5
Лимфома типа вакциноформной гидроа	9725/3*	C84.5
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	9827/3	C91.5
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назального типа	9719/3	C86.0
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	9717/3	C86.2
Гепато-лиенальная Т-клеточная лимфома	9716/3	C86.1
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	9708/3	C86.3
Грибовидный микоз	9700/3	C84.0
Синдром Сезари	9701/3	C84.1
Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания: Лимфоматоидный папулез Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	9718/1 9718/3	C86.6
Первичная кожная гамма-дельта-Т-клеточная лимфома	9726/3*	C84.8
<i>Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропная лимфома с фенотипом цитотоксических Т-клеток **</i>	9726/3*	C84.8
<i>Первичная кожная CD4-позитивная Т-клеточная лимфома из мелких и средних клеток **</i>	9709/3	C84.8
Лимфома с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная	9702/3	C84.4
Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	9705/3	C86.5
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная	9714/3	C84.6
<i>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная **</i>	9702/3	C84.7

* Временные коды для 4 редакции МКБ-О. Ожидается, что они будут введены в следующую редакцию МКБ-О, в настоящее время они остаются предметом дискуссий.

** Гистологические типы, являющиеся временными категориями, по которым рабочая группа ВОЗ не нашла достаточных оснований для признания их в настоящее время определенными нозологическими формами.

2. Характеристика наиболее распространенных форм ПТКЛ

Периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная (ПТКЛн)

ПТКЛн является самым распространенным типом ПТКЛ и составляет приблизительно 25% всех Т-клеточных лимфом. Заболевание имеет агрессивное течение и в основном диагностируется в старшей возрастной группе. В детском возрасте встречается редко. В большинстве случаев клиническая картина болезни характеризуется генерализованной лимфаденопатией и В-симптомами, но также возможна и экстранодальная локализация (печень, селезенка, кожа, костный мозг).

ПТКЛн представляет собой сборную группу опухолей различного гистологического строения, не обладающих специфическими признаками, которые позволили бы отнести эти опухоли к любой из четко очерченных форм Т-клеточных лимфом, перечисленных в классификации ВОЗ. Эпитет «неутонченная» подчеркивает отсутствие четких специфических характеристик. Другими словами, данный диагноз используется тогда, когда все прочие формы ПТКЛ были исключены. Морфологический спектр ПТКЛн достаточно широкий. Цитологически описано множество вариантов. Чаще всего преобладают клетки среднего и крупного размера с неправильной формой ядер, хроматин бывает мелкодисперсным или гиперхромным, в крупных клетках прослеживаются ядрышки. В части наблюдений основную массу составляют клетки мелкого размера. Полиморфный инфильтрат включает реактивные элементы (эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки, эпителиоидные гистиоциты). Если в опухолевом инфильтрате присутствуют многочисленные эпителиоидные гистиоциты, образующие кластеры, то такая морфологическая картина соответствует так называемому лимфоэпителиоидному типу ПТКЛн - лимфоме Леннерта. Выделяется и другой морфологический вариант – лимфома Т-зоны, гистологической особенностью которого является межфолликулярный тип роста на фоне сохраненных или даже гиперплазированных лимфоидных фолликулов. В подавляющем большинстве случаев ПТКЛн имеет иммунофенотип CD4+/CD8-, вариант CD4-/CD8+ встречается приблизительно - в 6-12% случаев. Часто отмечается aberrантная утрата одного или нескольких Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7).

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИЛ)

Ранее считалось, что АИЛ представляет собой аномальную иммунную реакцию, сопровождающуюся генерализованной лимфаденопатией с высоким риском трансформации в лимфому. В дальнейшем было установлено, что большинство случаев АИЛ характеризуется клональной перестройкой генов Т-клеточного рецептора и, вместе с агрессивным клиническим течением, это явилось основанием, чтобы отнести заболевание к злокачественным лимфомам.

АИЛ составляет около 15% всех ПТКЛ. Заболевание распространено среди взрослого населения. Случаи АИЛ в детском возрасте до настоящего времени не были описаны. Клиническая картина характеризуется генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожными высыпаниями и В-симптомами. При АИЛ часто наблюдаются поликлональная гипергаммаглобулинемия и гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса. Течение

заболевания в большинстве случаев сопровождается иммунодефицитом и рецидивирующими инфекциями.

Неопухолевым аналогом АИЛ считается субпопуляция Т-лимфоцитов – Т-хелперы фолликулярного центра (T_{FH}). Они имеют уникальный фенотип, экспрессируя наряду с Т-клеточными антигенами, маркеры, характерные для В-лимфоцитов герминального центра - BCL6 и CD10. Их биологическая роль заключается в выработке хемокинов (CXCR5 и CXCL13), индуцирующих пролиферацию фолликулярных дендритических клеток и миграцию В-лимфоцитов в лимфатический узел за счет усиления их адгезии к эндотелию венул, что облегчает прохождение В-лимфоцитов через сосудистую стенку.

Т.е., АИЛ является опухолью с фенотипом T_{FH} , ассоциированной с В-клеточной пролиферацией.

Морфология АИЛ характеризуется стиранием рисунка лимфоузла, хотя могут быть видны небольшие сохранившиеся фолликулы. Опухолевый диффузный инфильтрат имеет полиморфный характер и состоит из Т-лимфоцитов мелкого и среднего размера, обычно имеющих светлоокрашенную или оптически пустую цитоплазму с четкими границами клеток. Т-лимфоциты перемешаны с эозинофильными гранулоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, отмечается пролиферация фолликулярных дендритических клеток, встречаются отдельные иммунобласты. Типичной морфологической чертой является пролиферация посткапиллярных венул, которые образуют разветвленную сеть. Опухолевые клетки экспрессируют CD3, CD4, CD10, и CD279 (PD-1), CXCL13, т.е. имеют иммунофенотип, характерный для T_{FH} . Иммунобласты, формирующие опухолевое окружение, имеют В-клеточный фенотип и содержат вирус Эпштейна-Барр. В редких случаях эти клетки могут быть источником трансформации с В-клеточную лимфому.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

АККЛ представляет собой две различные нозологические формы – АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-, ключевое различие между которыми заключается в наличии или отсутствии экспрессии ALK протеина. Химерный белок ALK-NPM является продуктом транслокации между хромосомами 2 и 5. Лocus p23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы (ALK), трансмембранный рецептор, близкий лейкоцитарным тирозиновым киназам, чья физиологическая экспрессия в постнатальном периоде ограничивается клетками центральной нервной системы. Лocus q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина (NPM), кодирующий кислый фосфопротеин, локализующийся в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Так как белок ALK в норме выявляется только в нервной ткани, то обнаружение его при лимфоме свидетельствует об aberrантной экспрессии гена, обусловленной транслокацией t(2;5).

Две трети больных на момент установления диагноза имеют поздние стадии заболевания и В-симптомы. Более чем у половины больных обнаруживаются экстранодальные поражения. Чаще всего поражаются кости, костный мозг, селезенка и мягкие ткани.

Основной морфологической чертой является наличие «диагностических» клеток – клеток с эксцентрично расположенным ядром подковообразной или почкообразной формы и

эозинофильно окрашенной зоной в парануклеарной области цитоплазмы. На ранних стадиях заболевания опухоль поражает лимфатический узел частично, нередко отмечается рост опухолевых клеток в синусах, что симулирует метастатический рак.

В опухолевых клетках выявляется один или более Т-клеточных антигенов – CD2, CD3, CD7, CD45RO, хотя возможна утрата части или даже всех из них. Это приводит к тому, что до 30-50% опухолей, по данным иммуногистохимии имеет «нулевой» фенотип. В клетках опухоли обнаруживается экспрессия цитотоксических молекул - TIA-1, гранзима В и перфорина.

НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

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

3. Обследование, стадирование, прогноз

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

Установление стадии ПТКЛ проводится по системе Ann Arbor.

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

Таблица 2.

Выживаемость при проведении стандартной химиотерапии, включающей антрациклины.

			5-лет выживаемость в зависимости от количества факторов риска МПИ	
Вариант	5-лет общая выживаемость	5-лет бессобытийная выживаемость	0 - 1	4 - 5

ПТКЛн	32%	20%	33%	6%
АИЛ	32%	18%	34%	16%
АККЛ, ALK-	49%	36%	62%	13%
АККЛ, ALK+	70%	60%	80%	25%

Лечение

До сегодняшнего времени отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, которые определяли бы вариант терапии первой линии ПТКЛ, и, следовательно, не существует единых стандартов лечения. Половину всех случаев Т-клеточных лимфом составляют ПТКЛн, АИЛ и АККЛ, ALK-. Несмотря на существенные патобиологические различия, в основе терапии этих нозологических форм лежит программа СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первой ремиссии. АККЛ, ALK+ является одной из наиболее благоприятных форм ПТКЛ и терапия СНОР и СНОР-подобными режимами в данном случае является достаточной. Другие виды ПТКЛ - ТЛЛВ, НК/ТКЛ, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (ГЛТЛ) - отличаются агрессивным течением и плохо отвечают на стандартную терапию. Их лечение имеет существенные отличия. Так, например, для продления ремиссии при ТЛЛВ и ГЛТЛ, в качестве консолидации требуются выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Для НК/ТКЛ назального типа определяющим вариантом лечения при локальном поражении является лучевая терапия, а при распространенных стадиях - включение в схемы терапии препаратов L-аспарагиназы. Большинство новых препаратов для лечения ПТКЛ зарегистрировано в 2009 году. Их влияние на выживаемость ещё изучается. Исходя из этого, предпочтительным вариантом терапии ПТКЛ на сегодняшний день является включение пациентов в клинические исследования.

1. Первая линия терапии

Выбор терапии первой линии зависит от патогистологического варианта ПТКЛ. Схему СНОР нельзя рассматривать как «золотой стандарт» терапии. Наиболее эффективный режим первой линии до сегодняшнего времени не определен. Попытки интенсификации лечения не дали ожидаемых результатов. Немецкой группой по изучению агрессивных лимфом показано, что включение в схему химиотерапии СНОР этопозида, увеличивает 3-летнюю бессобытийную выживаемость только у больных моложе 60 лет с АККЛ, ALK+ (74,4%-СНОЕР и 51%-СНОР).

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

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

При IЕ-IIЕ стадиях заболевания возможно три варианта лечения:

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

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

Первая линия терапии ПТКЛ (рекомендации):

АККЛ, ALK+

- ≤60 лет СНОР-21 +/- ЛТ [III, C]
- ≥ 60 лет СНОР-21 +/- ЛТ [II, A]

Все другие варианты ПТКЛ

- ≤60 лет режимы химиотерапии на основе СНОР + аутоТГСК в качестве консолидации [III, B]
- ≥ 60 лет СНОР-21 +/- ЛТ 30-40 Гр на зону исходного поражения (при локорегиональном поражении) [II, A]
- Терапия в рамках клинических исследований

Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип

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

2. Рецидивы, резистентные формы

В настоящее время не существует утвержденного стандарта терапии второй линии. В качестве терапии второй линии могут быть использованы режимы химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина.

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

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

При системной АККЛ, вне зависимости от экспрессии ALK, доказал свою эффективность брентуксимаб ведотин¹, представляющий собой конъюгат анти-CD30 моноклонального антитела с цитотоксическим препаратом.

Схемы лекарственного лечения

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

R-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (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/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или

¹ Препарат в процессе регистрации

- 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - Доксорубицин 25 мг/м² в/в кап., день 1
 - Циклофосфамид 400 мг/м² в/в кап., день 1
 - Винкристин 1 мг в/в, день 1
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Лечение возобновляется на 22 день

R-CEPP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - Циклофосфамид 600 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
 - Этопозид 70 мг/м² в/в, дни 1-3
 - Прокарбазин 60 мг/м² внутрь, дни 1-10
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Лечение возобновляется на 29 день

R-CEOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
 - Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
 - Митоксантрон 10 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Лечение возобновляется на 22 день

R-FND

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3

- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-BAC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 2, 3
- Цитарабин 800 мг/м² в/в кап., дни 2, 3, 4

Лечение возобновляется на 29 день

CMED

- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м² 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/м² в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5

R-CHOEP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м² 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/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубин 10 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² 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 этопозиды, доксорубина 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%

DeVic (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- Карбоплатин 200 мг/м² в/в, день 1
- Этопозид 67 мг/м² в/в, дни 1-3
- Ифосфамид 1,2 г/м² в/в, дни 1-3
- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-3

Лечение возобновляется на 22 день

SMILE (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- Метотрексат 2 г/м² в/в кап. 6 часов, день 1
- Ифосфамид 1,5 г/м² в/в кап., дни 2-4
- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/м² в/в кап., дни 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 2-4
- Дексаметазон 40 мг в/в кап., дни 2-4

Каждый очередной курс после восстановления уровня нейтрофилов

Блоковые режимы лечения

CODOX-M/IVAC

- CODOX-M (циклы 1, 3)
 - Циклофосфамид 800 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
 - Доксорубицин 40 мг/м² в/в, день 1
 - Циклофосфамид 200 мг/м²/сут. в/в, дни 2-5
 - Цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3
 - Метотрексат 300 мг/м² в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м² в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м² в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м² в/в в течение последующих 23 часов), день 10
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 15
 - Лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата
 - Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов > 1× 10⁹/л
- IVAC (циклы 2, 4)
 - Этопозид 60 мг/м² (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5
 - Ифосфамид 1,5 г/м² (у больных старше 65 лет – 1 г/м²) в/в, дни 1-5
 - Цитарабин 2 г/м² (у больных старше 65 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
 - Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов > 1× 10⁹/л

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1× 10⁹/л и уровня тромбоцитов > 75× 10⁹/л без поддержки Г-КСФ

R-HyperCVAD/R-HMA

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
 - Циклофосфамид 300 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
 - Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4
 - Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11
- Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA)
 - Метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1

- Цитарабин 3 г/м² (у больных старше 60 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
- Метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

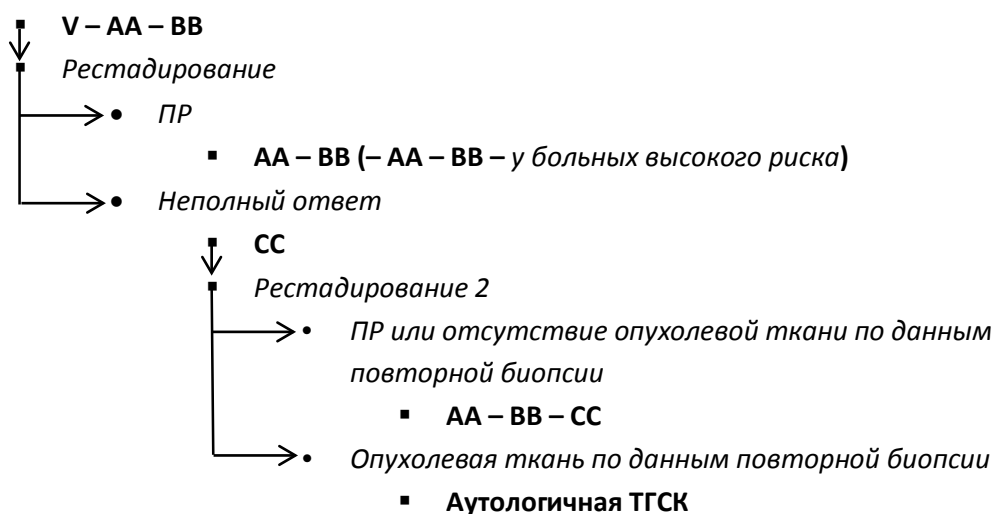
R-MaxiCHOP/R-HD-AraC

- Циклы 1, 3, 5, (MaxiCHOP)
 - Циклофосфамид 1200 мг/м² в/в, день 1
 - Доксорубин 75 мг/м² в/в, день 1
 - Винкрестин 2 мг в/в, день 1
 - Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6 (HD-Ara-C)
 - Цитарабин 3 г/м² (у больных старше 60 лет – 2 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 1 каждого цикла

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска:
 - V – A – B
 - Группа промежуточного риска или высокого риска:



- Профаза (V)
 - Преднизолон 30 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1

- Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок А
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок В
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Доксорубицин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок АА
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м²)*
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок ВВ
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м²)*
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Доксорубицин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок СС
 - Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Виндезин 3 мг/м² (не более 5 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5

- Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 5
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 5
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков)

LMB

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска
 - **COPAD – COPAD**
 - Группа промежуточного риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYM #1 – CYM #2 – m1**
 - Группа высокого риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYVE #1– CYVE #2– m1 – (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) – m2 – m3 – m4**
- COP
 - Циклофосфамид 300 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-7
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 1 (в группе высокого риска – в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 1, 3, 5)
- COPADM
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в COPADM #2)
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, в группе высоко риска 8 г/м² в течение 4 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² (1000 мг/м² в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, дни 2, 6 (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 2, 4, 6)
- COPAD
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
- CYM
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная инфузия, дни 2-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 30 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 6
- CYVE

- Цитарабин 50 мг/м² непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина, 20⁰⁰-8⁰⁰), дни 1-5
- Цитарабин 3 г/м² в/в (в течение 3 часов, 8⁰⁰-11⁰⁰), дни 2-5
- Этопозид 200 мг/м² в/в, дни 2-5 (14⁰⁰-16⁰⁰)
- m1
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов (в группе высокого риска 8 г/м² в течение 4 часов), день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Циклофосфамид 500 мг/м² в/в, дни 1, 2
 - Доксорубин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-5
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг), день 2
- m3 - аналогичен m1, но без высоких доз метотрексата и интратекального введения химиопрепаратов
- m2, m4
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 1-3
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1-5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1,5 × 10⁹/л и уровня тромбоцитов > 100 × 10⁹/л без поддержки Г-КСФ

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

ЛБ-М-04

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

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

- Цитарабин 30 мг

- Метотрексат 15 мг
- Преднизолон 30 мг

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения) в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

Схемы для лечения рецидивов лимфом:

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

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2 г/м² в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1, 5

DHAP

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап. 2 раза в день, день 2

ESHAP

- Этопозид 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м²/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап., день 5

MINE

- Ифосфамид 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Этопозид 65 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м² в/в кап., день 1

IVAM

- Ифосфамид 1500 мг/м² в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в кап., день 5

ICE

- Вепезид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5 г/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

VBR

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
- Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

Всего 5 курсов

GEM-P

- Гемцитабин 1 г/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

AspMetDex (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/м² в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
- Метотрексат 3 г/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

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

GDP

- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

GemOx

- Гемцитабин 1 г/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1

ViGePP

- Винорельбин 25 мг/м² в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м² внутрь, дни 1-15

CEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30мг/м² в/м, дни 1, 8, 21, 23

DEXA-BEAM

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м² в/в, день 3
- Этопозид 200 мг/м² в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 4-7

miniBEAM

- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м² в/в, день 6

BAEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

PERC

- 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.

Библиография

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-276
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26:4124-4130
3. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008
4. Поддубная И.В., Пробатова Н.А., Семенова А.А. Анапластическая крупноклеточная лимфома. М.: Медиа Медика, 2010.
5. Salaverria I, Bea S, Lopez-Guillermo A, et al. Genomic profiling reveals different genetic aberrations in systemic ALK-positive and ALK-negative anaplastic large cell lymphomas. Br J Haematol. 2008;140(5):516-526

6. Stefanov D, Sinitsyna M, Kovrigina A. B-cell clonality in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22(Supp. 4): Abstract 471
7. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Цагадаева С.Б., Карпова А.Н. Т-клеточная лимфома назального типа. *Вестник оториноларингологии.* 2010;6:70-72
8. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. Gammadelta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2003;101(9):3407-3412
9. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann Oncol.* 2009;20(4):715-721
10. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010;116:3418-3425
11. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in previously untreated peripheral T-cell lymphoma: final analysis of a large prospective multicenter study (NLG-T-01). *J Clin Oncol.* 2012 Sep 1;30(25):3093-3099
12. You JY, Chi KH, Yang MH, Chen CC, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol* 2004;15:618-625
13. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4410-4416
14. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood.* 2011;117(6):1834-1839
15. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20; 30(18):2190-2196