Агрессивные нефолликулярные лимфомы - диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов c-MYC и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома.

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые, дети · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: C83.3, C83.7, C83.8, C83.9, C85.2, C85.7, C91.8 · Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов

Это группа агрессивных В-клеточных лимфом, включающая ДВКЛ, HGBL/DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, лимфому Беркитта, ПБЛ и первичную лимфому ЦНС. Рекомендация описывает верификацию и стадирование заболевания, выбор первой линии с учетом варианта лимфомы и риска, профилактику осложнений, лечение рецидивов и диспансерное наблюдение у взрослых и детей.

Главное

- Диагноз устанавливают по прижизненному исследованию опухолевой ткани: предпочтительна эксцизионная или расширенная биопсия с морфологией и иммуногистохимией; тонкоигольная биопсия малодиагностична и допустима только при труднодоступном очаге или высоком хирургическом риске. Для лимфомы Беркитта и HGBL нужны также молекулярно-биологические и цитогенетические тесты.
- Клиническое стадирование проводят по Ann Arbor/Лугано; для лимфомы Беркитта используют систему Murphy (St. Jude), а для ПЛЦНС стадию не указывают.
- ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой — предпочтительный метод стадирования и оценки ответа при наличии возможности и отсутствии противопоказаний; метаболический ответ интерпретируют по шкале Deauville (УУР В, УДД 2).
- До каждого цикла проверяют показатели крови: обычно гранулоциты должны быть выше 1×10^9/л, тромбоциты — выше 100×10^9/л. При цитопении из-за поражения костного мозга лечение возможно при меньших значениях, но требуется соответствующая сопроводительная терапия.
- При массивной опухолевой нагрузке особенно важна профилактика синдрома лизиса опухоли: инфузионная терапия, аллопуринол и контроль диуреза.
- Для ДВКЛ I–II стадии стандартные варианты первой линии — 4 курса R-CHOP-21 с двумя дополнительными введениями ритуксимаба либо 6 курсов R-CHOP-21; при III–IV стадии применяют 6 R-CHOP-21 с последующими двумя введениями ритуксимаба или другие указанные режимы.

Диагностика

1. Собрать краткий анамнез и уточнить симптомы опухолевой интоксикации: температура выше 38 °C не менее 3 дней без признаков воспаления, ночные профузные поты, снижение массы тела на 10% за 6 месяцев; при ПЛЦНС выяснить общемозговые и очаговые неврологические жалобы. УУР С, УДД 5.
2. Выполнить осмотр, пальпацию и аускультацию; оценить ECOG, кожу, миндалины и полость рта, все доступные группы лимфоузлов, печень и селезенку. УУР С, УДД 5.
3. Получить полноценный материал из лимфоузла или другого очага — эксцизионную либо расширенную биопсию — и провести гистологическое, цитологическое и иммуногистохимическое исследование. При подозрении на ПЛЦНС нужна биопсия очага головного или спинного мозга; исследование ликвора может установить диагноз лишь в редких случаях при наличии цитоза.
4. Для подозрения на DEL, DHL и лимфому Беркитта выполнить кариотипирование и FISH для определения транслокаций t(14;18), t(8;22), t(8;14), t(2;8) с целью уточнения диагноза. УУР С, УДД 5.
5. Выполнить развернутый общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимию с ЛДГ, печеночными показателями, мочевиной, креатинином, электролитами, кальцием, белком, альбумином и бета-2-микроглобулином, а также коагулограмму; при тяжелом состоянии или острой почечной недостаточности — кислотно-основное состояние и газы крови. Перед первой терапией обследовать на HBV, HCV и ВИЧ.

6. Для стадирования и последующей оценки ответа выполнить ПЭТ/КТ; если она недоступна или противопоказана — контрастную КТ, а при невозможности проведения ПЭТ/КТ и КТ — рентгенографию грудной клетки и УЗИ лимфоузлов и внутренних органов. Исследование костного мозга включает аспират и трепанобиопсию; при неврологических симптомах или высоком риске поражения ЦНС нужны МРТ головного мозга с контрастированием и люмбальная пункция с исследованием ликвора.

Лечение

- При массивной опухолевой нагрузке до начала лечения используют предфазу и инфузии: например, циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни с дексаметазоном 10 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни или преднизолоном 100 мг внутрь 5–7 дней; при ДВКЛ также применяют инфузии 2–3 л/сут и аллопуринол 600 мг/сут. УУР С, УДД 5.
- Большинство режимов при ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ и МЛСЗ начинают с ритуксимаба; первое введение — 375 мг/м² внутривенно, в последующих циклах возможна подкожная форма 1400 мг. Исключение в общей рекомендации — ПБЛ.
- При ДВКЛ применяют R-CHOP-21: ритуксимаб 375 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м² и винкристин 1,4 мг/м², но не более 2 мг, в 1-й день; преднизолон 100 мг внутрь в 1–5-й дни.
- При ПМВКЛ выбирают DA-EPOCH-R, R-MACOP-B, R-CHOP, R-mNHL-BFM-90/R-EPOCH или R2-mNHL-BFM-90/R2-EPOCH (УУР В, УДД 3). При полном метаболическом ответе после R-DA-EPOCH и программ ПМЛ-16/ПМЛ-19 наблюдают; после R-CHOP или R-MACOP-B при исходном массивном поражении средостения проводят лучевую терапию 30–36 Гр за 15–18 фракций.
- При DHL с перестройкой c-MYC/BCL2 в рекомендованной программе используют R-mNHL-BFM-90 с венетоклаксом 200 мг внутрь в 1–10-й дни курса и полатузумабом ведотином 1,8 мг/кг; при DHL с c-MYC/BCL6 — R-mNHL-BFM-90 с ибрутинибом 420 мг и леналидомидом 25 мг внутрь в 1–10-й дни. Эти программы предназначены для пациентов 18–65 лет без тяжелой сопутствующей патологии и при ECOG < 3.
- Лимфому Беркитта лечат срочно интенсивной полихимиотерапией, например по ЛБ-М-22, R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04, LMB 95 или CODOX-M/IVAC; R-CHOP не используют из-за неэффективности. Профилактика нейролейкемии включает интратекально цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг и дексаметазон 4 мг один раз за курс; при острой почечной недостаточности химиотерапию проводят на фоне ежедневного гемодиализа.
- При ПБЛ у пациентов 18–65 лет без мутации TP53 и тяжелой коморбидности применяют mNHL-BFM-90 с четырьмя блоками A и леналидомидом; при мутации TP53 и наличии совместимого донора после двух блоков A с леналидомидом рекомендуют алло-ТГСК. Альтернативой может быть EPOCH с бортезомибом.
- При ПЛЦНС у взрослых 18–65 лет без тяжелой коморбидности основой лечения служит высокодозный метотрексат не менее 3000 мг/м², предпочтительно в программах R-MPV или RL-MPV, с последующей ауто-ТГСК. Если высокодозный метотрексат и ауто-ТГСК невозможны, используют высокие дозы цитарабина с/без метотрексата или облучение всего головного мозга 23,4–24 Гр за 12 фракций.

Когда направить и как наблюдать

- При подозрении или выявлении агрессивной лимфомы пациента направляют к гематологу/онкологу; при невозможности выполнить диагностику на месте — в организацию, оказывающую специализированную, включая высокотехнологичную, помощь.
- Плановая госпитализация нужна для лечения, требующего круглосуточного наблюдения из-за тяжести опухоли, риска осложнений терапии или сопутствующих заболеваний, а также для биопсии и других инвазивных процедур, которые нельзя выполнить амбулаторно.
- Экстренно госпитализируют при угрожающих жизни цитопениях, тяжелой инфекции, нейролейкемии, специфическом плеврите, хилотораксе, синдроме верхней полой вены с дыхательной недостаточностью, синдроме лизиса опухоли, тяжелой инфузионной реакции или миелотоксическом агранулоцитозе с лихорадкой.
- Лечение лимфомы Беркитта начинают в режиме неотложной медицинской помощи.

Частые вопросы

Какой биопсии достаточно для подтверждения агрессивной В-клеточной лимфомы?

Предпочтительна эксцизионная биопсия лимфоузла или расширенная биопсия опухоли с морфологией и иммуногистохимией. Тонкоигольный материал обычно недостаточен; cor-биопсия допустима только при невозможности полноценной биопсии.

Когда при агрессивной лимфоме нужна профилактика поражения ЦНС?

Она показана при 4–6 факторах CNS-IPI, ВИЧ-ассоциированной лимфоме, лимфоме яичка, HGBL с перестройками MYC/BCL2/BCL6, поражении почек или надпочечников, а также при IE ДВКЛ с поражением молочной железы. В базовой схеме указаны четыре интратекальных введения метотрексата 12 мг, цитарабина 30 мг и дексаметазона 4 мг плюс два системных введения метотрексата 1,5–3 г/м².

Как лечить лимфому Беркитта: R-CHOP или интенсивная программа?

R-CHOP не рекомендуется из-за неэффективности. Нужна интенсивная полихимиотерапия по одной из программ, указанных в рекомендации, с обязательной профилактикой нейролейкемии; при осложнениях лечение начинают и проводят в условиях неотложной помощи.

Как оценивать остаточную опухоль после лечения?

При наличии возможности используют ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и шкалу Deauville.

Как наблюдать взрослого пациента после полной ремиссии?

В первый год осматривают каждые 3 месяца, во второй — каждые 6 месяцев, далее ежегодно, а после 5 лет — каждые 2 года. Наблюдение включает жалобы, клинический осмотр, контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфоколлекторов; при лечении антрациклинами и родственными соединениями и блеомицином в сочетании с облучением средостения контролируют функцию сердца и легких.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/129-agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-diffuznaya-v-kletochnaya. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3