Лимфома из клеток мантии

Клинические рекомендации Минздрава России · взрослые · редакция 2024 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: C83.1, C85.1 · Ассоциация онкологов России, Российское профессиональное общество онкогематологов, Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Лимфома из клеток мантии — зрелоклеточная В-клеточная лимфома, обычно с агрессивным течением и транслокацией t(11;14). Рекомендация описывает подтверждение диагноза, стадирование и выбор лечения с учетом возраста, соматического статуса, молекулярных факторов риска и ответа на терапию.

Главное

- Более чем в 95% случаев выявляется транслокация с участием CCND1; основное диагностическое значение имеют гиперэкспрессия циклина D1 и выявление t(11;14)(q13;q32).
- В 90% случаев заболевание диагностируют на III–IV стадии; типичны генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и поражение костного мозга. В-симптомы включают лихорадку, ночные поты и снижение массы тела более чем на 10% за 6 месяцев.
- Агрессивный вариант обычно имеет бластоидную или плеоморфную морфологию и Ki-67 >30%; индолентный вариант — отсутствие SOX11, мутированный IGHV и Ki-67 <10%. Мутации TP53, комплексный кариотип и высокая пролиферация относятся к неблагоприятным признакам.
- Диагноз нельзя устанавливать только по цитологии: необходима биопсия лимфоузла или другого очага с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, дополненная цитогенетическими, молекулярно-биологическими и генетическими тестами.
- Тактику определяют возраст, соматический статус, возможность высокодозной терапии и ауто-ТГСК, а также TP53, делеция 17p13, комплексный кариотип, бластоидная морфология и Ki-67.
- Для оценки прогноза используют MIPI/sMIPI и MIPI-b; по sMIPI 0–3 балла соответствуют низкому риску, 4–5 — промежуточному, 6–11 — высокому.

Диагностика

1. Собрать жалобы, анамнез заболевания и семейный анамнез; уточнить инфекции, стресс, сопутствующие болезни и трансплантацию органов (УУР C, УДД 5).
2. При осмотре оценить лимфоузлы, печень, селезенку, конституциональные симптомы, полость рта и общее состояние по ECOG (УУР C, УДД 5).
3. Выполнить развернутый общий анализ крови, биохимический анализ с ЛДГ, печеночными и почечными показателями, общий анализ мочи и коагулограмму; обследования проводят также перед лечением, при оценке ремиссии через 1 месяц, при наблюдении и подозрении на рецидив (УУР C, УДД 5).
4. Подтвердить нозологию биопсией лимфоузла или другого очага. В ИГХ-панель входят CD3, CD5, CD10, CD20, CD21, CD23, BCL2, BCL6, Cyclin D1, SOX11 и Ki-67; при возможности определяют TP53 и LEF1 (УУР C, УДД 5).
5. При первичном обследовании и подозрении на рецидив выполнить кариотипирование и FISH на t(11;14)(q13;q32) (УУР B, УДД 2); при первичном обследовании и рецидиве также определить делецию 17p методом FISH и мутационный статус TP53 (УУР C, УДД 5).
6. Оценить распространенность заболевания: выполнить КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, предпочтительно с внутривенным контрастированием; при противопоказаниях к КТ использовать комплексное УЗИ (УУР C, УДД 5).
7. Исследовать костный мозг: миелограмму и трепанобиопсию с ИГХ при первичном обследовании, оценке ремиссии, перед мобилизацией ГСК и при подозрении на рецидив (УУР C, УДД 5).
8. При лимфоцитозе в крови или миелограмме выполнить проточную цитофлуориметрию (УУР C, УДД 5).
9. При бластоидном варианте и/или гиперлейкоцитозе, а также при общемозговой симптоматике выполнять пункцию с цитологическим исследованием ликвора и/или проточной цитофлуориметрией для исключения нейролейкемии (УУР C, УДД 5).
10. При клинических признаках опухолевого поражения головного мозга перед спинномозговой пункцией выполнить МРТ головного мозга с контрастированием или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием (УУР C, УДД 5).

Лечение

- При бессимптомном индолентном течении ЛКМ I–II стадии допустима тактика «наблюдай и жди» (УУР C, УДД 5). При I–II стадии без массивного поражения и факторов риска возможны 4–6 курсов R-CHOP с локальной лучевой терапией: 30 Гр при полной ремиссии или 36–40 Гр при частичном ответе (УУР C, УДД 5).
- Пациентам моложе 65 лет без значимой коморбидности, кандидатам на высокодозную терапию, проводят индукцию с высокими дозами цитарабина (УУР A, УДД 2). Предпочтительны ротационные программы R-BAC/R-HD-Ara-C, позволяющие сократить лечение до 4 курсов.
- При достижении частичной или полной ремиссии у подходящих пациентов моложе 65 лет выполняют ауто-ТГСК; заготовку ауто-ГСК проводят после подтверждения МОБ-негативности. Предпочтительный режим кондиционирования — BEAM; при отсутствии кармустина возможны ломустин или бендамустин 140 мг/м² однократно (УУР B, УДД 2).
- После ауто-ТГСК назначают поддерживающий ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 1 раз в 2 месяца в течение 3 лет и более (УУР B, УДД 2). После индукции с ауто-ТГСК или без нее возможно сочетание ритуксимаба в той же дозе и частоте с ингибитором BTK до прогрессирования или непереносимости.
- У пациентов старше 60–65 лет, не являющихся кандидатами на интенсивную терапию, возможны R-BAC, RiBVD или R-B по 6 циклов, VR-CAP по 6–8 циклов либо R-CHOP по 8 циклов; для R-BAC в тексте приведены дозы ритуксимаба 375 мг/м², бендамустина 70 мг/м² и цитарабина 500 мг/м² (УУР B, УДД 2).
- При тяжелой сопутствующей патологии возможны R-CVP, леналидомид 25 мг в 1–21-й дни 28-дневного цикла в сочетании с ритуксимабом либо ингибитор BTK: ибрутиниб 560 мг, акалабрутиниб 200 мг или занубрутиниб 320 мг до прогрессирования (для занубрутиниба УУР B, УДД 2; для акалабрутиниба УУР C, УДД 4).
- У пациентов моложе 65 лет с мутацией TP53 рациональна политаргетная терапия ингибитором BTK с венетоклаксом и анти-CD20-антителом; в первой ремиссии рассматривают CAR-T-клеточную терапию, а также консультацию трансплантолога по поводу алло-ТГСК.
- При рецидиве выбор зависит от предшествующей терапии и длительности ремиссии. Возможны BTK-ингибиторы, BR/R-BAC, R-Hyper-CVAD/R-HMA, леналидомид ± ритуксимаб, венетоклакс; при агрессивном рецидиве венетоклакс применяют до прогрессирования в дозе 400 мг/сут, а при высокой опухолевой нагрузке начинают с 20 мг/сут и повышают до 400 мг/сут за 5 недель.

Когда направить и как наблюдать

- При подозрении или выявлении ЛКМ пациента направляют к гематологу/онкологу для верификации диагноза, стадирования и выбора лечения; при невозможности выполнить исследования на месте — в медицинскую организацию, оказывающую специализированную помощь пациентам с гематологическими заболеваниями.
- Плановая госпитализация нужна для лечения, требующего круглосуточного наблюдения из-за тяжести опухоли, риска осложнений терапии или сопутствующих болезней, а также для биопсий и инвазивных исследований, невозможных амбулаторно.
- Экстренная госпитализация показана при тяжелой инфекции, жизнеугрожающих цитопениях, синдроме лизиса опухоли, тяжелой инфузионной реакции, фебрильном миелотоксическом агранулоцитозе и других угрожающих жизни осложнениях.
- Перевод в ОРИТ требуется при сепсисе или септическом шоке, острой дыхательной или почечной недостаточности, инсульте, синдроме массивного лизиса опухоли, жизнеугрожающей аритмии или массивном желудочно-кишечном кровотечении.
- Пациентам моложе 60 лет с рецидивом следует направлять на консультацию в трансплантологический центр для оценки алло-ТГСК.
- При TP53-мутации у молодых пациентов после индукции нужна консультация трансплантолога для решения вопроса об алло-ТГСК в первой ремиссии.

Частые вопросы

Как окончательно подтвердить лимфому из клеток мантии?

Нужна биопсия лимфоузла или другого очага с гистологией и ИГХ. Для подтверждения и уточнения варианта заболевания выполняют FISH на t(11;14), а также цитогенетические и молекулярные исследования.

Какие исследования обязательны для стадирования ЛКМ?

Выполняют КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, исследование костного мозга и общий лабораторный комплекс. При противопоказаниях к КТ используют УЗИ; ПЭТ/КТ применяют в предусмотренных рекомендацией ситуациях, включая оценку остаточных образований после высокодозной терапии и ауто-ТГСК.

Когда можно выбрать наблюдение без немедленного лечения?

Тактика «наблюдай и жди» допустима при верифицированной ЛКМ I–II стадии с бессимптомным индолентным течением.

Какая поддерживающая терапия применяется после ауто-ТГСК?

Ритуксимаб назначают по 375 мг/м² внутривенно 1 раз в 2 месяца в течение 3 лет и более. После индукции с ауто-ТГСК или без нее возможно добавление ингибитора BTK до прогрессирования или непереносимости.

Как предупредить синдром лизиса опухоли и фебрильную нейтропению?

При массивном опухолевом поражении применяют аллопуринол 100–900 мг/сут, инфузии 3 л/м²/сут с защелачиванием и контролем диуреза и лабораторных показателей. При высоком риске фебрильной нейтропении используют Г-КСФ: филграстим 5 мкг/кг подкожно через 24–72 часа после химиотерапии либо пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг однократно не ранее чем через 24 часа.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/136-limfoma-iz-kletok-mantii. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/136_2