**ЕРЕСЕКТЕРДЕГІ ПЕРИФЕРИЯЛЫҚ Т-ЖАСУШАЛЫҚ ЛИМФОМАЛАРДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ХАТТАМАСЫ**

**1. КІРІСПЕ БӨЛІМ**

**1.1 АХЖ-10 коды (-тары):**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **АХЖ-10** | | **АХЖ-9** | |
| **Коды** | **Атауы** | **Коды** | **Атауы** |
| С84.0 | Саңырауқұлақ микозы | 40.11 | Лимфа құрылымының биопсиясы |
| С84.1 | Сезари синдромы | 40.21 | Терең мойын лимфа түйінін кесу |
| С84.4 | Перифериялық Т-жасушалық  лимфома | 40.23 | Қолтық асты лимфа түйінін кесу |
| С84.5 | Басқа және анықталмаған Т-жасушалық лимфомалар | 40.24 | Шап лимфа түйінін кесу |
| С84.6 | АЛК+анапластикалық ірі жасушалы лимфома | 40.29 | Басқа лимфа құрылымын қарапайым кесу |
| С84.7 | АЛК– анапластикалық ірі жасушалы лимфома | 40.30 | Лимфа түйінін жергілікті кесу |
| С86.0 | Экстранодальды NK/Т-жасушалық лимфома, мұрын түрі | 40.11 | Лимфа құрылымының биопсиясы |
| С86.1 | Гепатолиенальды Т-жасушалық лимфома |  |  |
| С86.2 | Энтеропатиямен байланысқан Т-жасушалық лимфома |  |  |
| C86.5 | Ангиоиммунобластикалық Т-жасушалық лимфома |  |  |

**1.2 Хаттаманы әзірлеу/қайта қарау күні:**

**2021**

**1.3 Хаттамада пайдаланылатын қысқартулар:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| АЛТ | | Аланинаминотрансфераза | |
| АСТ | | Аспартатаминотрансфераза | |
| ГДЖ | | Гемопоэздік дің жасушалары | |
| ГГТП | | Гаммаглютамилтранспептидаза | |
| Гр | | Грей | |
| Өб | | Өлшем бірлігі | |
| ХБ | | Халықаралық бірлік | |
| Мг | | Миллиграмм | |
| ИФТ | | Ииммунноферментті талдау | |
| ИФТ | | Иммунофенотиптеу | |
| КХ | | Клиникалық хаттама | |
| КТ | | Компьютерлік томография | |
| ЛДГ | | Лактатдегидрогеназа | |
| Ara-C | | Цитарабин | |
| СКАллоТ | | Сүйек кемігін аллогенді трансплантаттау | |
| СКАутоТ | | Сүйек кемігін аутологиялық трансплантаттау | |
| CD | | дифференциалдау кластері | |
| ХНҚ | | Халықаралық нормаланған қатынас | |
| CALGB | | Cаncer and Leukemia Group B | |
| EBMT | | European Group for blood and Marrow | |
| ECOG | | Eastern Cooperative Oncology Group | |
| HLA | | Адамның лейкоциттік антигендер жүйесі | |
| МКБ | | Аурулардың халықаралық жіктелуі | |
| PICC | | Peripherally inserted central catheter |  |  | |
| Мл | | Миллилитр |  |  | |
| ҚЖТ | | Қанның жалпы талдауы |  |  | |
|  |  | |
| ҚҚМ | | Құрсақ қуысы мүшелері |  |  | |
| ПХТ | | Полихимиотерапия |  |  | |
| ПТР | | Полимеразды тізбекті реакция |  |  | |
| РКЗ | | Рандомизацияланған клиникалық зерттеу |  |  | |
| СКТ | | Сүйек кемігін трансплантаттау |  |  | |
| ГДЖТ | | Гемопоэздік дің жасушаларын трансплантаттау |  |  | |
| ДД | | Дәлелдеу деңгейі |  |  | |
| УДДГ | | Ультрадыбыстық допплерография |  |  | |
| УДЗ | | Ультрадыбыстық зерттеу |  |  | |
| ЭКГ | | Электрокардиограмма |  |  | |
| ПЭТ/КТ | | Позитронды-эммисиондық томография/компьютерлік томография |  |  | |
| FISH | | Fluorescence in situ hybridization | |  |
| ХТ | | Химиотерапия | |  |
| ХЕЛ | | Ходжкин емес лимфома | |  |
| ПТЖЛ | | Перифериялық Т-жасушалық лимфомалар | |  |
| ТТЛ | | Тері Т-жасушалық лимфомалар | |  |
| АИЛ | | Ангиоиммунобластикалық Т-жасушалық лимфома | |  |
| ГЛТЛ | | Гепатолиенальды Т-жасушалық лимфома | |  |
| АІЖЛ | | Анапластикалық ірі жасушалы лимфома | |  |
| АЛК | | Анапластикалық лимфома киназасы | |  |
| ЭАТЛ | | Энтеропатиямен астасқан Т-жасушалық лимфома | |  |
| МЭТЛ | | Мономорфты эпителиотропты Т-жасушалық лимфома | |  |
| ФТЖЛ | | Фолликулярлық Т-жасушалық лимфома | |  |
| ГМ | | Саңырауқұлақ микозы | |  |
| СС | | Сезари синдромы | |  |
|  |

**1.4 Хаттаманы пайдаланушылар:** жалпы практика дәрігерлері, терапевтер, онкологтар, гематологтар

**1.5 Пациенттердің санаты:** ересектер, жүктілер

**1.6 Дәлелдеу деңгейінің шкаласы:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Дәлелдеу деңгейі** | **Ұсыныстардың негізін құрайтын зерттеулердің сипаттамасы** |
| А | Жоғары сапалы мета-талдау, рандомизацияланған клиникалық зерттеулерге (РКЗ) жүйелі шолу немесе нәтижелері тиісті популяцияға таралуы мүмкін жүйелік қатенің өте төмен ықтималдығымен (++) ірі РКЗ. |
| В | Жоғары сапалы (++) когорттық немесе зерттеулерге жүйелі шолу жағдай-бақылау немесе жоғары сапалы (++) когорттық немесе зерттеулерге жағдай-жүйелі қатенің өте төмен тәуекелімен бақылау немесе нәтижелері тиісті популяцияға таралуы мүмкін жүйелік қатенің жоғары емес (+) тәуекелімен РКЗ. |
| С | Когорттық немесе зерттеу жағдай-нәтижелері тиісті популяцияға немесе нәтижелері тиісті популяцияға тікелей таратыла алмайтын өте төмен немесе жоғары емес жүйелік қате (++немесе+) қаупі бар рандоминациясыз бақылау немесе бақыланатын зерттеу. |
| D | Істер сериясының сипаттамасы немесе бақыланбайтын зерттеу немесе сарапшылардың пікірі |

**1.7 Анықтама**

Нодальды перифериялық Т-жасушалық лимфомалар (ПТЖЛ) - жетілген Т-жасушалардан (посттимиялық) дамитын және ходжкин емес лимфомалардың (ХЕЛ) шамамен 10% құрайтын лимфопролиферативті аурулардың гетерогенді тобын құрайды.

Ең көп таралған кіші түрі - анықталмаған ПТЖЛ (ПТЖЛа; 26%), одан кейін ангиоиммунобластикалық Т-жасушалық лимфома (AИЛ; 19%), анапластикалық ірі жасушалық лимфома (АІЖЛ), анапластикалық лимфоманың анапластикалық кинзасы (AЛК) - оң (7%), АІЖЛ, AЛК-теріс (6%) және энтеропатиямен атасқан Т-жасушалық лимфома, (ЭАТЛ; <5%)[2]

Тері Т-жасушалық лимфомалар (ТТЖЛ) - бұл көбінесе теріде болатын және кейде лимфа түйіндеріне, қанға және ішкі мүшелерге әсер ететін ходжкин емес лимфомалар (ХЕЛ) тобын құрайды[3]

**Перифериялық Т-жасушалық лимфома, спецификалық емес (ПТЖЛс) -** ДДҰ жіктемесінде қарастырылған клиникалық-морфологиялық категориялардың ешқайсысына сәйкес келмейтін жетілген Т-лимфоциттерден лимфомалардың гетерогенді тобын білдіреді. Әдетте егде жаста дамиды (медиана 60 жасқа). Ер адамдар жиі ауырады.

Ауру кез-келген локализацияның лимфа түйіндерінің ұлғаюымен жиі көрінеді, екінші рет сүйек кемігі (20-30%), көкбауыр, экстранодальды тіндер (тері, асқазан-ішек жолдары, сирек өкпе, орталық жүйке жүйесі) зақымдалады, көбінесе ауру В-симптомдарының болуымен жүреді. [4,5] ПТЖЛ В-жасушалық лимфомалармен салыстырғанда нашар жалпы өмір сүрумен (ЖӨс) және прогрессивті емес өмір сүрумен (ПЕӨс) байланысты [6]

**Ангиоиммунобластикалық Т-жасушалық лимфома (АИЛ) -** перифериялық Т-лимфоциттердің фенотипімен жасушалардан түзіледі. Ол әдетте герминативті орталықтарда орналасқан фолликулалық Т-жәрдемшілерден дамиды. Әдетте бұл лимфома егде жаста (60-70 жас) пайда болады. ер адамдарда жиі кездеседі. Эпштейн-Барр вирусы ықтимал этиологиялық фактор болып саналады және 80-95% жағдайда В-жасушаларында кездеседі [4]

Ол әдетте жалпыланған лимфаденопатиямен, сондай-ақ бауырдың, көкбауырдың және сүйек кемігінің зақымдалуымен көрінеді. Зертханалық көрсеткіштер арасында поликлональды гипергаммаглобулинемия, Кумбс-оң гемолитикалық анемия, суық агглютининдер, криоглобулиндер, тегіс бұлшықетке антиденелер және антинуклеарлық антиденелер, сондай-ақ ревматоидты фактор анықталады.[4] Болжам ПТЖЛа-ға ұқсас. ПТЖЛ, 5 жастағы ЖӨс және ПЕӨс-пен 199 пациенттің деректері қарастырылған бір мекеменің зерттеуінде сәйкесінше AИЛ пациенттерінің кіші тобы үшін 36% және 13% құрады [7]

**Анапластикалық ірі жасушалы лимфома (АІЖЛ) -** екі түрлі нозологиялық нысанды **–** АІЖЛ, ALK+ және АІЖЛ, ALK- білдіреді, олардың арасындағы басты айырмашылық ALK протеин экспрессиясының болуы немесе болмауында. ALK-NPM химерлік ақуыз 2 және 5 хромосомалар арасындағы транслокацияның өнімі болып табылады. 2-хромосомадағы р23 локусы анапластикалық лимфома киназасын (ALK), лейкоциттік тирозин киназаларына жақын трансмембраналық рецепторды кодтайды, оның постнатальды кезеңдегі физиологиялық көрінісі орталық жүйке жүйесінің жасушаларымен шектеледі. 5-ші хромосоманың q35 локусында нуклеофозмин гені (NРM) бар, ол ядрода және ядрошықты ұйымдастырушылар орналасқан аймақта орналасқан қышқыл фосфопротеинді кодтайды. ALK ақуызы әдетте тек жүйке тінінде анықталатындықтан, оны лимфома арқылы анықтау T(2;5) транслокациясына байланысты геннің аберранттық көрінісін көрсетеді.

АІЖЛ-мен пациенттерінің көпшілігінде аурудың III немесе IV сатысы бар (65% AЛК-оң және 58% АЛК теріс), көбінесе жүйелік белгілермен және экстранодальды зақымданумен байланысқан [8]

АІЖЛ-мен жалпы 5-ші өмір сүру деңгейі, АЛК + 70-80% құрайды, ал АЛК кезінде теріс АІЖЛ болжамы нашар, 5 жылдық ЖӨс 49% құрайды. Алайда, DUSSP 22 қайта құрылымымен науқастарда болжам қолайлы, 5 жылдық ЖӨс 90% құрайды, ал TP63 қайта құрылымымен науқастарда болжам нашар және ЖӨс 17% құрайды [4]

**Мұрын типіндегі экстранодальды NK/Т-жасушалық лимфома -** негізінен ВЭБ-пен байланысқан экстранодальды локализацияның лимфомасы. Бұл лимфомалардың көпшілігінде NK-жасушаларының фенотипі, қалғандары цитотоксикалық Т-лимфоциттерінің фенотипі бар. Азиядан шыққан адамдарда жиі кездеседі. Ең жоғары ауру орта жастағы адамдар арасында (44-54 жас) байқалды, ісік балалар мен жас ересектерде дами алады. Ер адамдар жиі ауырады. Іс жүзінде барлық жағдайларда анықталатын ВЭБ-тің ең маңызды этиологиялық факторы.

Көбінесе мұрынның қосалқы қуыстарында, таңдайда және жұтқыншақта инвазивті өсуімен ісік түрінде көрінеді. Ісіктің деструктивті сипаты мен жараға бейімділігін ескере отырып, оны бұрын «өлімге әкелетін орталық гранулема» деп атаған. Терінің, асқазан-ішек жолдарының және мойын лимфа түйіндерінің зақымданумен диссеминация мүмкін. Қайталану көбінесе диссеминациямен бірге жүреді. Жиі теріні, жұмсақ тіндерді, асқазан-ішек жолдарын немесе ұрықты зақыпдап, бет сүйегінің орталық құрылымдарынан тыс (экстравазальды) оқшаулаумен NK/Т-жасушалық лимфома сирек кездеседі. [4]

**Энтеропатиямен байланысқан Т-жасушалық лимфома (ЭБТЖ) -** целиакиясы бар пациенттерде кездесетін ішектің бастапқы Т-жасушалық лимфомасы. Бұл лимфома Батыс елдерінде жиі (целиакия ауруының жоғары таралуына байланысты) және Азияда сирек кездеседі. Негізінен егде жастағы адамдар ауырады (60-70 жас); ерлердің аз басымдылығы байқалады. Кейбір пациенттерде целиакия ауруы энтеропатиямен байланысты Т-жасушалық лимфомадан бұрын болады, ал басқаларында целиакия, оның ішінде айқын клиникалық көріністерсіз, лимфомамен бір уақытта диагноз қойылады. Ауру, әдетте, бұрын глютенсіз диетаға оң жауап берген пациенттерде іштің ауыруы, диарея, мальабсорбция немесе мальабсорбцияның қайталануымен көрінеді. Көбінесе ол аш ішекте (мықын), сирек тоқ ішек пен асқазанда дамиды. 30% жағдайда лимфома іш қуысының лимфа түйіндеріне, сирек сүйек кемігіне және басқа мүшелерге таралады [4]

**Мономорфты эпителиотропты Т-жасушалық ішек лимфомасы (МЭТЛ)–** целиакиямен байланысты емес бастапқы Т-жасушалық лимфома. Азияда жиі кездеседі. Ауру ерлер арасында басым. Көбінесе аш ішек, сирек тоқ ішек және асқазан зақымдалады. Ішекте лимфома диффузды түрде таралады. Қашықтықтан таратылуы мүмкін. Жиі шажырқайлық лимфа түйіндер зақымдалады. Өмір сүру ұзақтығының медианасы 1 жылдан аз [4]

**Гепатолиенальды Т-жасушалық лимфома (ГЛТЛ) –** сирек агрессивті лимфома. Ол барлық Т-жасушалық лимфомалардың 1-2% құрайды. Көп жағдайда цитотоксикалық Т-лимфоциттердің гамма-дельтасынан дамиды. Көбінесе жас ер адамдар ауырады, аурудың басталуының медианасы 35 жас. Лимфаденопатиясыз гепатоспленомегалия тән. Іс жүзінде әрдайым сүйек кемігінің зақымдалуымен бірге жүреді[4]

**Саңырауқұлақ тәріздес микоз (СМ) -** церебриформды ядроларымен кіші және орта Т-лимфоциттердің көбеюімен сипатталатын бастапқы эпидермотропты Т-жасушалық лимфома [9]

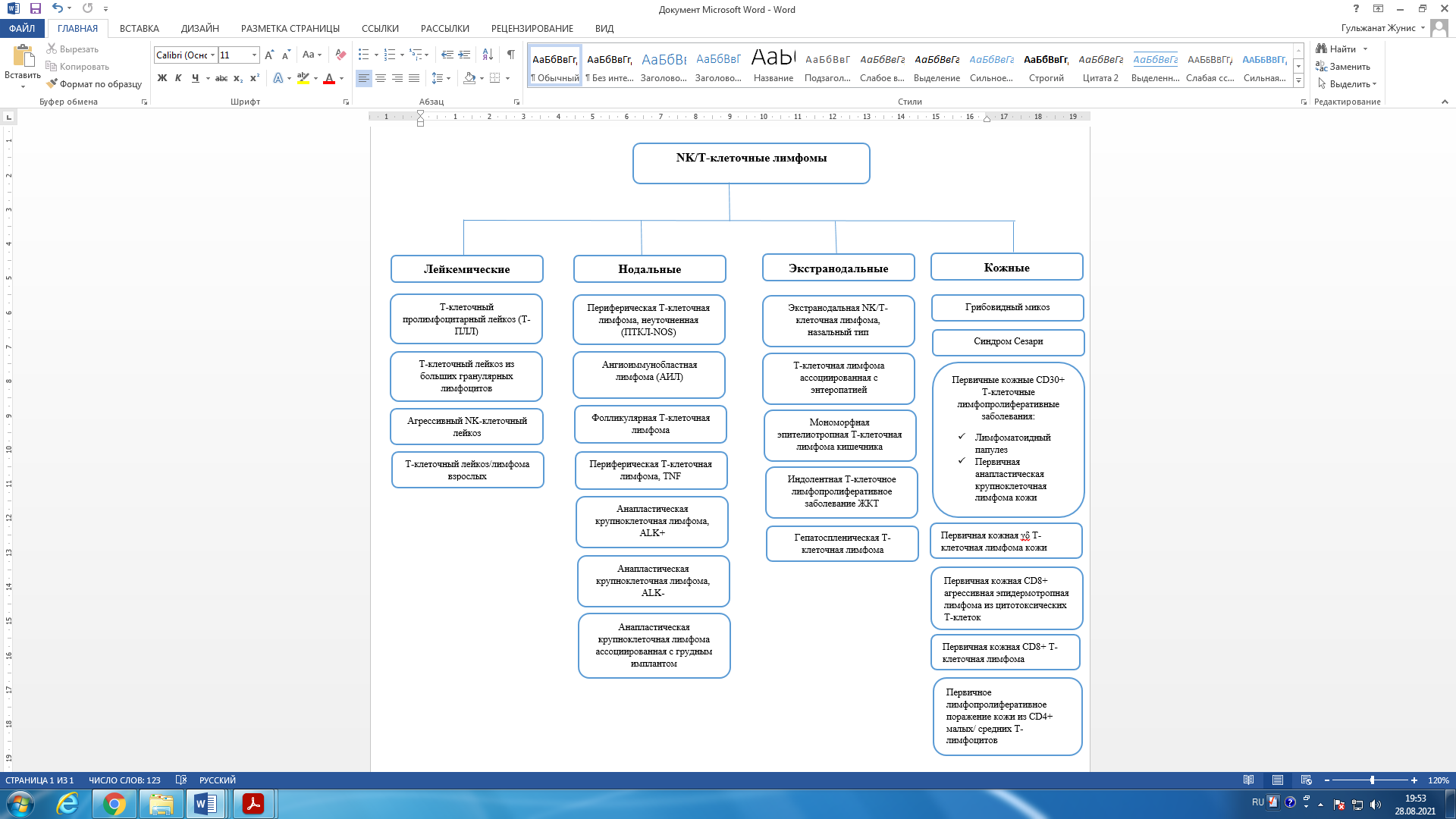
Саңырауқұлақ тәріздес микозы терінің Т-жасушалық лимфомасының ең көп таралған түрі болып табылады және барлық ходжкин емес лимфомалардың 1%-ын, терінің бастапқы лимфомаларының 50%-ын және терінің Т-жасушалық лимфомаларының 65%-ын құрайды. Саңырауқұлақ тәріздес микозының 75%-дан астамы 50 жастан асқан науқастарда байқалады, аурудың дебютінің орташа жасы - 55-60 жас. Саңырауқұлақ тәріздес микоз балалар мен жасөспірімдерге де әсер етуі мүмкін (1% жағдай) [9]

**Сезари синдромы (С84.1) –** бұл эритродермиямен, жайылған лимфоаденопатиямен және қанда айналымдағы қатерлі Т-лимфоциттердің (Сезари жасушалары) болуымен сипатталатын терінің Т-жасушалық лимфомасы [9]

Сезари синдромы барлық бастапқы тері лимфомаларының 5%-дан кемін құрайды. Негізінен ер адамдар басым егде жастағы адамдар ауырады, аурудың басталуының орташа жасы 60-65 жасты құрайды[9]

**1.8 Жіктелуі**

ДДҰ жіктемесінде Т/NK-жасушалық лимфопролиферативті аурулар (T/NK-ЛПА) үш негізгі кіші топқа бөлінеді: лейкемиямен өтетін, негізінен экстранодальды немесе тері, негізінен нодальды. [10]

****

ПТЖЛ нұсқасын анықтаудан басқа, әрбір нодалды ПТЖЛ пациентінде Ann Arbor [11] жіктемесіне сәйкес аурудың сатысы, сондай-ақ ПТЖЛ үшін болжамды модельдердің біріне сәйкес қауіп тобы анықталуы керек [12,13,14,15]

**Cotswold модификациясындағы Ann-Arbor сатылау жүйесі [11]:**

|  |  |
| --- | --- |
| I саты | * Бір лимфа аймағының немесе құрылымның зақымдануы 3 * Бір сегмент шегінде бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің ошақталған зақымдануы |
| II саты | * Диафрагманың бір жағы бойынша екі немесе одан да көп4 лимфа аймағының зақымдануы * Бір сегмент шегінде ошақталған бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің және оның аймақтық лимфа түйіндерінің диафрагманың сол жағындағы басқа лимфа тұстарына зақым келтірумен немесе онсыз зақымдануы |
| III саты | * Диафрагманың екі жағындағы лимфа түйіндерінің немесе құрылымдардың зақымдануы5 * Бір сегмент шегінде ошақталған бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің және оның аймақтық лимфа түйіндерінің зақымдануы, диафрагманың екі жағында да басқа лимфа аймақтары зақымдалады |
| IV саты | Бір немесе бірнеше экстралимфатикалық ағзалардың лимфа түйіндерінің зақымдануымен немесе болмауымен диссеминирленген (көпфокусты) зақымдану |
| Алшақтағы (аймақтық емес) лимфа түйіндерінің зақымдануымен экстралимфатикалық ағзаның оқшауланған зақымдануы  Бауырдың және/немесе сүйек кемігінің зақымдануы |
| Барлық сатылар үшін |
| А | * \* В-сатыдағы белгілердің болмауы |
| В6 | Бір немесе одан да көп мынадай белгілері:   * Қабыну белгілерісіз 3 күннен кем емес 38°С жоғары қызба * Түнгі ағыл-тегіл тері ағуы * Соңғы 6 айда дене салмағының 10%-ға төмендеуі |
| E | * Ошақталған экстранодальды зақымдану (I-III сатыларда) |
| S | * \* Көкбауырдың зақымдануы (при I-III сатыладра) |
| Х | * Жаппай (bulky) ісікті зақымдану – ошағы диаметрде 10 см   немесе медиастинальды-торакальды индекс7 1/3 астам |

3 Лимфа құрылымына лимфа түйіндері, көкбауыр, айыр безі, Валдейер сақинасы, құрт тәрізді процесс, пейер бүртіктері кіреді

4 Ходжкин лимфомасы кезінде екінші кезең үшін зақымдалған лимфа аймақтарының санын араб цифрымен қосымша көрсету қажет (мысалы, II4 саты)

5 Іштің жоғарғы лимфа түйіндерінің зақымдануымен (бауыр, көкбауыр, құрсақ л/у қақпалары) III сатыны және ішастар лимфа түйіндерінің зақымдалуымен III2 сатысын ажырату ұсынылады

1

6 Терінің қышуы интоксикация белгілерінен шығарылады

7 Медиастинальды-торакальды индекс - ең кең жерде медианалық көлеңке енінің ең кең жерде кеуде диаметріне қатынасы Th5-6N деңгейінде стандартты түзу рентгенограммалар

**Перифериялық Т-жасушалық лимфомалар тобының стратификациясы**

**Халықаралық болжамдық индекс [12]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ЛПА (IPI) үшін Халықаралық болжамдық индекс**  **Тәуекел факторлары (1 ұпай бойынша)** | **Болжамдық топтар** | **Ұпай** |
| Жасы > 60 жас | Төмен тәуекел | 0 немесе 1 |
| ЛДГ концентрациясы > қалыпты | Төмен аралық | 2 |
| Соматикалық статусы ECOG 2-4 | Жоғары аралық | 3 |
| AnnArborIII-IV бойынша сатысы | Жоғары | 4 немесе 5 |
| Экстранодальды зақым >1-оптың | | |

**ПТЖЛ-анықталмаған үшін болжамдық индекс [13]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тәуекел факторлары (1 ұпай бойынша)** | **Болжамдық топтар** | **Жалпы өмір сүру** |
| Жасы > 60 жас | 1-топ – 0 ұпай | 62% |
| ЛДГ концентрациясы > қалыпты | 2-топ – 1 ұпай | 53% |
| Соматикалық статусы ECOG 2-4 | 3-топ – 2 ұпай ұпай | 33% |
| Сүйек кемігінің зақымдануы | 4-топ – 3 немесе 4 ұпай | 18% |

**ПТЖЛ-анықталмаған үшін модификацияланған болжамдық индекс [14]**

|  |  |
| --- | --- |
| **Тәуекел факторлары (1 ұпай бойынша)** | **Болжамдық топтар** |
| Жасы > 60 жас | 1-топ – 0 ұпай |
| ЛДГ концентрациясы > қалыпты | 2-топ – 1 ұпай |
| Соматикалық статусы ECOG 2-4 | 3-топ – 2 ұпай ұпай |
| Ki- 67 | 4-топ – 3 немесе 4 ұпай |

**NK/Т-жасушалық лимфома (PINK) үшін болжамдық индекс [15]**

|  |  |
| --- | --- |
| **Тәуекел факторлары (1 ұпай бойынша)** | **Болжамдық топтар** |
| Жасы > 60 жас | Төмен тәуекел 0-1 ұпай  Аралық тәуекел 2 ұпай  Жоғары тәуекел 3 және одан көп ұпай |
| III-IV саты |
| Алшақ лимфа түйіндерінің зақымдануы |
| Аурудың экстраназальды типі |

**NK/Т-жасушалық лимфома (PINK-E) үшін болжамдық индекс [15]**

|  |  |
| --- | --- |
| **Тәуекел факторлары (1 ұпай бойынша)** | **Болжамдық топтар** |
| Жасы > 60 жас | Төмен тәуекел 0-1 ұпай  Аралық тәуекел 2 ұпай  Жоғары тәуекел 3 және одан көп ұпай |
| III-IV саты |
| Алшақ лимфа түйіндерінің зақымдануы |
| Аурудың экстраназальды типі |
| Эбштейн Барр ДНҚ-вирусы |

**СМ/СС КЛИНИКАЛЫҚ САТЫЛАУ [16]:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клиникалық саты | Т (тері) | N  (лимфа түйіндер) | М (ішкі ағзалар) | В (қан) |
| IA ( терінің шектеулі зақымдануы ) | Т1 (дақ, папула және / немесе дене 10% S кем дақ) | N0 | М0 | В0 немесе В1 |
| IB (тек тері) | Т2 (дақ, папула және / немесе дене 10% S кем дақ) | N0 | М0 | В0 немесе В1 |
| IIA | Т1-2 | N1-2 | М0 | В0 немесе В1 |
| IIB (ісік сатысы – л/у) | Т3 (1 және одан көп л/у 1 см астам диаметрі) | N0-2 | М0 | В0 немесе В1 |
| IIIA (эритродермия) | Т4 (эритеманың 80%-дан астам S денесінің бірігуі) | N0-2 | М0 | В0 |
| IIIB (эритродермия) | Т4 (эритеманың 80%-дан астам S денесінің бірігуі ) | N0-2 | М0 | В1 |
| IVA (СС) | Т1-4 | N0-2 | М0 | В2 |
| IVA(СС/non СС) | Т1-4 | N3 | М0 | В0 немесе В1 немесе В2 |
| IVB(висцеральды ауру) | Т1-4 | N0-3 | М1 | В0 немесе В1 немесе В2 |
|  | Ірі жасушалардың трансформациясы (ірі жасушалы трансформация) | |  |  |

**2. ДИАГНОСТИКА ӘДІСТЕРІ, ТӘСІЛДЕРІ ЖӘНЕ РӘСІМДЕРІ\*\***

**2.1 Диагностикалық өлшемдер:**

Лимфома диагнозын тексеру үшін маңызды мән гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер (ИГХ). Ісік процесінің таралуын анықтау және пациенттерді қауіп топтары бойынша стратификациялау үшін қосымша әдістер қажет. **[9]**

Диагноз хирургиялық жолмен алынған лимфа түйінін немесе экстранодальды зақымдану аймағын зерттеу негізінде анықталуы керек, бұл жағдайда материалдың мөлшері формалинде бекіту және парафинді блоктарды дайындау үшін жеткілікті болуы керек. Дәлме-дәл иммуногистохимиялық зерттеулерді жүргізу міндетті.

Т-жасушалық лимфомалар үшін ИГХ панелі мыналарды қамтуы мүмкін: CD20, CD3, CD10, BCL6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, EBER-ISH, TCRβ, TCRδ, PD1/CD279, ALK, TP63 kappa/lambda ағынды цитометрия әдісімен жасуша бетінің маркерлерін талдаумен немесе талдаусыз, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2; TCRαβ, TCRγδ **[17]**

T-фолликулалық хелперлердің шығу тегінің маркерлерін қоса алғанда, ПТЖЛ ішкі жиындарын сипаттау үшін қосымша иммуногистохимиялық зерттеу: CXCL13, ICOS, and цитотоксикалық Т-жасушалық маркерлер (TIA-1, granzyme-B, perforin)**[17]**

Шағымдар, анамнез, физикалық зерттеу деректері лимфопролиферативті аурулардың диагностикасы мен дифференциалды диагнозында маңызды рөл атқарады, бірақ нақты емес, сондықтан олар диагностикалық өлшемдерге жатпайды. **[9]**

Диагноз биопсиялық материалды морфологиялық және иммуногистохимиялық зерттеу негізінде жасалады және ДДҰ 2016 гемопоэтикалық және лимфоидты тіндердің ісіктерін қайта жіктеуге сәйкес тұжырымдалады. **[9]**

**Шағымдар мен анамнез:**

* Лимфа түйіндердің ұлғаюы (жиі ауырсынусыз);
* қақырықты шығармай жөтел – көкірек қуысының үлкейген лимфа түйіндерімен тыныс алу жолдарының қысылуына байланысты пайда болады;
* бет, мойын, қолдың ісінуі-жоғарғы вена кавасының қысылуына байланысты пайда болады; сол жақ қабырға астындағы ауырлық – көкбауырдың ұлғаюына байланысты;
* жалпы әлсіздік, қатты шаршағыштық;
* іштегі ауырлық сезімі;
* пойкилодерма (дақты пигментация, телеангиоэктазия, тері атрофиясы); жекелеген бөртпелердің бір мезгілде өршуі және регрессия феномені;
* бөртпелердің көптігі, бірнеше аймақтардың зақымдануы;
* күн сәулесіне ұшырамайтын тері бөліктеріндегі бөртпелерді тән оқшаулау;
* терінің қышуы, көбінесе бөртпелермен бірге жүреді;
* беттің ортаңғы құрылымдар тұсындағы бұзылыс - мұрын, ауыз қуысы, аңқа, орбита

**Физикалық зерттеу**

* **В-симптомдары:** дене температурасының жоғарылауы, негізінен кешкі және түнгі уақытта;
* дене салмағының төмендеуі (2-3 ай ішінде 10-15 кг астам);
* бөртпелердің саны мен мөлшері (дақтар мен бүртіктердің болуы СМ-мен ықтимал байланысты көрсетеді); бөртпелердің жиі орналасуы - жоғарғы және төменгі аяқ-қолдар. 25% жағдайда тері зақымдануларының өздігінен регрессиясы байқалады;
* қолмен басып байқалатын л/у және органомегалия идентификациясы жараға бейім бір немесе бірнеше түйіндерден тұрады;
* әр түрлі локализациядағы лимфа түйіндерінің ұлғаюы
* бауыр мен көкбауыр мөлшерінің ұлғаюы.

**Зертханалық зерттеулер**:

* Қанның жалпы талдауы – жағындыдағы лейкоформуланы, тромбоциттерді есептеу: ҚЖТ қалыпты шектерде болуы мүмкін, бірақ орташа нейтрофильді лейкоцитоз болуы мүмкін. СОЭ-нің айтарлықтай сандарға дейін үдеуі жиі байқалады. Анемия сирек байқалады және тәуелсіз қолайсыз болжам белгісі болады.
* Қанның биохимиялық талдауы – лактатдегидрогеназа, жалпы ақуыз, альбумин, креатинин, несепнәр, электролиттер, несеп қышқылы, ісік лизисінің синдромын, сондай-ақ ағзалардың қатар жүретін зақымдануын анықтау үшін. Коагулограмма - Д-димер деңгейінің жоғарылауын бағалау үшін.
* Коагулограмма - Д-димер деңгейінің жоғарылауын бағалау үшін.
* Гистологиялық зерттеу - ЛПА морфологиялық түрін анықтау мақсатында;
* Иммуногистохимиялық зерттеу – ЛПА морфологиялық түрін анықтау мақсатында.
* Ісік процесінің (сатысының) таралуын анықтаудың міндетті компоненті - сүйек кемігінің трепанобиоптатын гистологиялық зерттеу болып табылады. Бастапқы тексеру процесінде биопсияны екі жақты түрде жүргізу ұсынылады. Сүйек кемігінің пунктатын морфологиялық зерттеу трепанобиоптатты гистологиялық зерттеуді алмастырмайды [9].

**Аспаптық зерттеулер**: ·

* ПЭТ/КТ – аурудың дебютіндегі процесті неғұрлым дәл сатылау, сондай-ақ емдеуге жауапты барабар бағалау үшін, оның ішінде аурудың қайталануына күдік туындаған кезде туморотропты радиофармпрепараттармен (РФП) компьютерлік томографиямен (ПЭТ/КТ) біріктірілген позитронды эмиссиялық томография жүргізу қажет болып табылады [17-20].
* КТ контрастпен (іш қуысы, кіші жамбас мүшелері) – ПЭТ/КТ жүргізу мүмкін болмаған жағдайда ауруды сатылау және ісік ошақтарының болуын, мөлшерін және таралуын нақтылау үшін мойынның, кеуденің, іш қуысы мен кіші жамбас мүшелерінің КТ (контрастпен) орындау ұсынылады [9].
* Перифериялық және іш қуысының лимфа түйіндерін ультрадыбыстық зерттеу - лимфа түйіндерінің мөлшерінің ұлғаюы және құрылымының өзгеруі;

**Стационарлық деңгейде міндетті зерттеулер тізбесі:**

1. Лейкоформуласымен, тромбоциттер санын есептеумен ҚЖТ;
2. Қанның биохимиялық талдауы (натрий, калий, кальций, глюкоза, несепнәр, креатинин, несеп қышқылы, жалпы ақуыз, альбумин, жалпы билирубин, тікелей билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, сілтілі фосфотаза);
3. АВО жүйелері бойынша қан тобын анықтау;
4. Резус-факторды анықтау;
5. Несептің жалпы талдауы;
6. Коагулограмма (БІТУ, ПВ, ХНҚ, ПТИ, фибриноген);
7. СКФ анықтау;
8. В және С вирустық гепатитінің маркерлерін ИФТ немесе ИХЛ әдісімен анықтау
9. ВИЧ-инфекциялар (HIVAg/anti-HIV) ИФТ әдісімен
10. В және С вирустық гепатиттеріне ПТР (сапалық)
11. Мерезге серологиялық реакциялар кешені;
12. Биоптатты гистологиялық зерттеу (лимфа түйінін, түзілуді)\*
13. Мықын сүйегін гистологиялық зерттеу\*\*
14. Биоптатты иммуногистохимиялық зерттеу (лимфа түйінін, түзілуді, трепанобиоптатты)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. ҚҚМ+бүйректі УДЗ
18. Барлық дененің ПЭТ/КТ \*\*\*
19. КТ контрастпен\*\*\*\*

**Көрсеткіштер бойынша қосымша зерттеулер тізбесі:**

1. Эбштейн-Барр вирусы, 1-2 типті герпес, цитомегаловирус, ПТР әдісімен токсоплазмоз
2. В, С вирустық гепатиттеріне ПТР (сандық)
3. СOVID-19-ға ПТР
4. ҚСО және қан газдарын анықтау;
5. Жұлын сұйықтығын зерттеу: ликворды жалпы талдау +/- вирусологиялық, бактериологиялық зерттеу;
6. Кумбстың тура және тура емес сынамалары;
7. Стандартты цитогенетикалық зерттеулер;
8. FISH әдісімен зерттеу және молекулярлық-генетикалық зерттеу;
9. Ферритинді, фолаттарды, сарысулық темірді, В12 витаминін анықтау;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Фертильді жастағы әйелдер үшін - жүктілік тесті, ХГЧ анықтау
14. Миелограмма
15. Перифериялық қанның ИФТ\*\*\*\*\*
16. Адамның I/II-IgG Т-лимфотропты вирусына антиденелер
17. Стандартты – цитогенетикалық зерттеу
18. Молекулярлық-генетикалық зерттеулер FISH, ПТР әдісімен
19. Мұрын қуысының рентгенографиясы;
20. Ортопантомограмма;
21. Кеуде сегментінің компьютерлік томографиясы
22. Контрастпен бас, мойын, ҚҚМ - КТ;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. Тамырлардың (көктамырлардың және/немесе артериялардың) УДДГ);
27. Спирография.
28. Ми МРТ
29. Плевралық қуысты, перифериялық лимфотүйіндерді, ОМТ, қуықты УДЗ
30. Холтерлік – ЭКГ мониторингілеу

\* Егер бұрын өткізілмеген жағдайда

\*\* Аурудың дебютінде (егер бұрын өткізілмеген болса) және қайта сатылау кезінде (сүйек кемігінің бастапқы зақымдануы жағдайында)

\*\*\* Аурудың дебютінде және қайта сатылау кезінде

\*\*\*\* ПЭТ/КТ өткізу мүмкін болмаған жағдайда

\*\*\*\*\* Сезари синдромы кезінде міндетті

**Мамандарға кеңес беру үшін көрсеткіштер**

гепатолог – бауыр ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

гинеколог – жүктілік, метроррагия, меноррагия, біріктірілген оральді контрацептивтерді тағайындау кезінде консультация; репродуктивтік жүйе ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

дерматовенеролог – тері-венерологиялық ауруларды диагностикалау және емдеу;

инфекционист – көрсеткіштер бойынша;

кардиолог – АГ, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, жүрек қызметінің ырғағы бұзылуы кезінде базистік терапияны түзету/іріктеу үшін; ССС ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

невропатолог – көрсеткіштер бойынша;

нейрохирург – нейрохирургиялық араласулар үшін көрсеткіштерді анықтау;

нефролог (эфферентолог) – бүйрек ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

онколог – қатты ісіктердің диагностикасы;

оториноларинголог – мұрын қуысы мен ортаңғы құлақтың қабыну ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

офтальмолог – көру бұзылыстары, көздің және қосымшалардың қабыну аурулары;

психиатр – психикалық бұзылыстарды диагностикалау және емдеу;

психолог – психологиялық бұзылуларды (депрессия, анорексия және т. б.) диагностикалау және түзету үшін;

проктолог – анал жарасы, парапроктит;

торакалды хирург – көрсеткіштерді анықтау және плевралық пункция, өкпе биопсиясын жүргізу үшін;

реаниматолог – тіршілік функциялардың бұзылуы;

ревматолог – дәнекер тінінің диффузды ауруына күдік;

трансфузиолог – тікелей емес оң антиглобулиндік тест, трансфузиялардың тиімсіздігі, жіті жаппай қан жоғалту кезінде трансфузиялық ортаны таңдау үшін;

уролог – зәр шығару жүйесінің жұқпалы және қабыну аурулары;

фтизиатр – туберкулез диагностикасы;

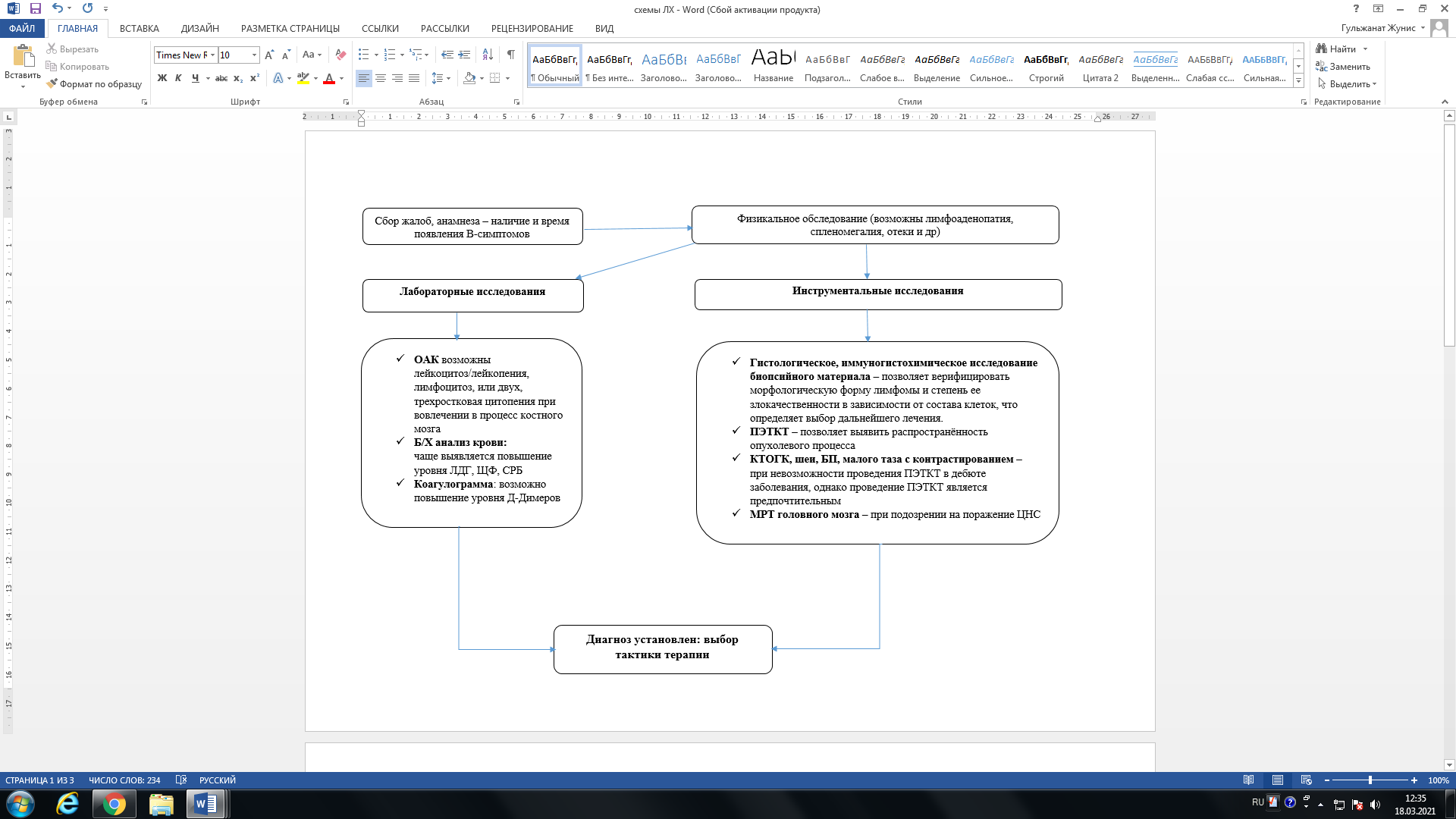
хирург – хирургиялық араласулар үшін көрсеткіштерді анықтау;

жақ-бет хирургы - тіс-жақ жүйесінің инфекциялық-қабыну аурулары;

рентгенэндоваскулярлық диагностика және емдеу жөніндегі дәрігер – перифериялық қол жеткізуден (PICC) орталық көктамырлы катетерді орнату

**2.2 Диагностикалық алгоритм:**

Диагностикалық алгоритмге сәулелік диагностика әдістерінің көмегімен лимфа түйіндерінің пайда болуын немесе үлкейгенін анықтау, биопсия жүргізу және/немесе анықталған түзілімді кейіннен гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулермен алып тастау кіреді. Клиникалық жағдайға байланысты диагностикалық іс-шаралар тізбесі кеңейтілуі мүмкін.

1**-сұлба. Лимфопролиферативтік ауруларды диагностикалау алгоритмі** 

**2.3 Дифференциалды диагноз және қосымша зерттеулердің негіздемесі**

**Кесте 1. 2016 жылғы ДДҰ лимфомаларының жіктелуіне сәйкес негізгі нодальды және экстранодальды жетілген Т-жасушалық ісіктер, олардың негізгі сипаттамаларының қысқаша сипаттамасы (жасушалық шығу тегі, иммунофенотип және генетикалық өзгерістер) [4,5,21].**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Жетілген Т-жасушалық ісіктер** | **Гистологиялық сипаттамалары** | **Шығу тегі** | **Иммуногистохимиялық сипаттамалар** | **Генетикалық ерекшеліктері** |
| **Ангиоиммунобласты Т-жасушалық лимфома (АИТЛ)** | Лимфоидты тін ішінара немесе толығымен кіші және орта мөлшердегі атипті жасушалардан алынған лимфоидты пролифератпен алмастырылады, оларда біркелкі емес ядролардың контурлары, нашар бөлінетін ядролары және бозғылт түсті цитоплазмасы бар. Көптеген реактивті қабыну жасушалары айқын көрінеді: кіші лимфоциттер, гистиоциттер, плазмоциттер және эозинофильді гранулоциттер. Ісік пролифератының перинодальды таралуы тән, бірақ субкортикалық синустың сақталуымен, бұл құнды диагностикалық белгі болып табылады. Паракортикалық аймақта жоғары эндотелий бар венулалардың тармақталған желісі пайда болады. Лимфома жасушаларының арасында В-иммунобласттар, әдетте веб-позитивті жасушалар кездеседі, бұл вирусты этиологиялық фактор ретінде қарастыруға негіз береді. Кейде Штернберг-Рид сияқты жасушалар да кездеседі. Ангиоиммунобластикалық Т-жасушалық лимфома құрылымының үш гистологиялық нұсқасы бар, олар оның морфогенезінің әртүрлі кезеңдерін білдіреді. 1-нұсқа лимфа түйінінің архитектурасының сақталуымен, лимфома жасушаларымен қоршалған герминативті орталықтарымен гиперпластикалық фолликулалардың болуымен сипатталады. 2-нұсқа лимфа түйінінің құрылымын өшірумен сипатталады. Фолликулалар әлі де бар, бірақ олар «күйген», регрессияланған. 3-нұсқа көбінесе лимфа түйінінің құрылымын толығымен өшірумен бірге жүреді. | Фолликулярлық Т-хелперлер (TFH) | Ісік жасушалары: CD3 +, CD4 +, TCRαβ +, CD10 + (50-70%), көптеген жағдайда PD1 + (CD279), ICOS +(CD278), CXCL13 +, BCL6 + ФДК кеңейту. Шашыраңқы B-бласттар, көбінесе EBV +. | RHOA мутациялары (көбінесе  G17V) (50–70%)  Эпигенетика: TET2 (∼80%),  DNMT3A (~ 30%), IDH2R172  (20% –30%)  TCR: CD28  өзгерістер (мутациялар немесе  қорытпалар) (∼30%), PLCG1  мутациялар (∼10% –15%),  CARD11, VAV1 мутациялар  (бірнеше %-бен) |
| **Фолликулярлық Т-жасушалық лимфома (ФТЖЛ)** | Ол орташа мөлшердегі лимфоидты жасушалардан біркелкі емес пролифераттың нодулярлық/фолликулярлық өсу түрімен сипатталады, бұл фолликулярлық В-жасушалық лимфомаларға үлкен ұқсастық тудырады. Фолликулярлық Т-жасушалық лимфома құрылымының тағы бір нұсқасы лимфа түйініндегі прогрессивті түрлендірілген фолликулаларға ұқсайды. АИТЛ-дан жоғары эндотелиймен көбейетін венулалардың болмауымен және фолликуладан тыс фолликулалық дендриттік жасушалардың дамыған желісімен ерекшеленеді. | Фолликулярлық Т-хелперлер (TFH) | Ісік жасушалары: АИЛ сияқты, әдетте TFH күшті фенотипі бар  ФДК фолликуладан тыс таралуы жоқ. Шашыраңқы B бласты, көбінесе EBV+ | АИЛ сияқты, бірақ IDH2 мутациясыз синтез SYK-ITK в ∼20% (t(5;9)(q33;q22)) |
| **Фолликулярлық Т-хелпер иммунофенотипі бар нодальды перифериялық Т-жасушалық лимфома (ПТЖЛ, TFH)** | AИТЛ құрылымының кейбір ерекшеліктері бар. Бұл, ең алдымен, Т-аймағында ісік пролифератының өсуіне қатысты (Т-аймақтың лимфомасының морфологиялық баламасы), бірақ айтарлықтай ісік емес реактивті компонентсіз, тармақталған посткапиллярлық венулаларсыз және фолликулалық дендриттік жасушалардың дамыған желісі | Фолликулярлық Т-хелперлер (TFH) | Ісік жасушалары: CD3 +, CD4 +, TCRαβ +, оң кемінде 2 TFH маркері. ауыспалы шашыратумен В-бласты фолликулдар шегінен ФДК тарату жоқ, EBV+ | АИЛ сияқты, бірақ IDH2 мутациясыз |
| **Анапластикалық ірі жасушалы лимфома, ALK+** | Анапластилық ірі жасушалы лимфома (АІЖЛ), ALK-позитивті көбінесе үлкен атипті лимфоидты жасушалардан тұрады, олар жақсы дамыған цитоплазмасы бар, перинуклеарлы эозинофильді қосындысымен (Гольджи аймағында) және полиморфты ядролармен, олардың арасында бұршақ тәрізді және таға тәрізді нысандарды табуға болады. Ірі жасушалардан АІЖЛ, ALK+ «типтік» (70%) нұсқасынан басқа, лимфогистиоциттік (10%), ұсақ жасушалы (10%), ходжкин тәрізді (нодулярлық склерозы бар Ходжкин лимфомасына ұқсас, 1-3%), аралас (10-20%) нұсқалары бар. Аурудың алғашқы кезеңдерінде ісік лимфа түйініне ішінара әсер етеді, шеткі және аралық синустарда ісік жасушаларының өсуі жиі байқалады | Белсендірілген Т- жасушалары | CD30 + (100% ұяшық), **ALK +**, EMA +, CD25 +, жиі CD3- басқа Т-жасушалық антигендердің жалпы жоғалуымен, CD4 +/, цитотоксикалық профиль (TIA1 +, Perf+, GrB+), EBV- | Нәтижесінде ALK синтезі t(2;5)  (∼80% жағдайда) (NPM-ALK) немесе t(2;X) (∼20%) басқа серіктес гендерді қамтитын |
| **Анапластикалық ірі жасушалы лимфома, ALK-** | Морфологиялық құрылым ACKL+ - ке ұқсас, бірақ морфологиялық нұсқалар ерекшеленбейді | Белсендірілген Т- жасушалары | CD30 + (100% жасушалар), **ALK-**, EMA +/-, CD25+, жиі CD3- басқа Т-жасушалық антигендердің жалпы жоғалуымен, CD4 +/-, жиі цитотоксикалық профиль (TIA1 +, Perf+, GrB +), EBV- | Реанжировка DUSP22  (30%)  Реанжировка TP63 (2%–8%)  Реанжировкалар VAV1, ROS, TYK (<10%)  Гендегі мутациялар JAK-STAT сигналдар (STAT3,  JAK1) ∼30% жағдайда |
| **Перифериялық Т-жасушалық лимфома, анықталмаған (ПТЖЛ, NOS)** | Лимфа түйіндерінің перифериялық Т-жасушалық лимфомасының морфологиялық көріністері өте алуан түрлі. Лимфоидты тін әдетте ісік пролифератымен толығымен ауыстырылады, паракортикалық аймақтың кеңеюі орташа және үлкен мөлшердегі атипті лимфоидты жасушалардың тұрақты емес пішінді ядролармен және оларда айқын көрінетін ядролармен көбеюіне байланысты мүмкін болады. Кейде оптикалық бос цитоплазмасымен шашыраңқы жасушалар және Штернберг-Рид типті жасушалар кездеседі. Қабыну жасушаларының қоспасын жиі анықтауға болады: ұсақ лимфоциттер, үлкен В- лимфоциттер, плазмоциттер, эозинофильді гранулоциттер және эпителиоидты гистиоциттер. Перифериялық Т-жасушалық лимфоманың ең оңай танылатын нұсқасы анықталмаған -лимфоэпителиоидты лимфома немесе Леннерт лимфомасы. Бұл нұсқа жалғыз немесе топтар (кластерлер) түрінде орналасқан эпителиоидты гистиоциттердің айқын инфильтрациясы аясында ядролардың біркелкі емес контурлары бар негізінен ұсақ жасушалардың диффузды немесе паракортикалық көбеюімен сипатталады. Эозинофильді гранулоциттер сияқты қабыну жасушалары, сондай-ақ Штернберг-Рид типті жасушалар кездеседі. Бұл нұсқада анықталмаған перифериялық Т-жасушалық лимфомаларға қарағанда жақсы болжамды көрсететін мәліметтер бар.  . | Белсендірілген жетілген Т жасушалары, негізінен CD4 + орталық жад түрі,  Th1 немесе Th2 | CD3 +, CD4 +>> CD8 +, негізінен αβ Т-жасушалар, көбінесе аберрант, фенотип, әсіресе CD5 және/немесе CD7 жоғалуымен. Ішкі жиынның цитотоксикалық профилі бар (TIA1+, GrB+/-, Perf+/-), CD8 + немесе CD4-/CD8-.  GTA 3 немесе TBX21 экспрессиясына сәйкес екі қосымша молекулалық жиынтық. Көп жағдайда ВЭБ- теріс | Гетерогенді мутациялық пейзаж:  PTCL-TBX21, байытылған  ДНҚ метилизациясындағы гендік мутация;  PTCL-GATA3  CDKN2A /BTP53 және PTEN/PI3K путияға бағытталған ісік супрессорларының гендерінде жиі шығындар / мутациялар болады. |
| **Экстранодальды NK-Т-жасушалық лимфома, мұрын типі** | Мұрын типіндегі экстранодальды NK-/Т-жасушалық лимфома ангиоинвазиямен, ангиодеструкциямен және некрозбен диффузды деструктивті өсумен сипатталады. Ісік пайда болған жерде әдетте жаралар пайда болады. Лимфома жасушалары мөлшері жағынан әр түрлі болуы мүмкін, кішкентайдан үлкенге дейін, кейде анапластикалық морфологиясымен. Ісік жасушаларындағы ядролар тұрақты емес, везикулярлы немесе түйіршікті хроматинмен, нәзік немесе кішкентай ядролармен, цитоплазма орташа дамыған, оптикалық бос. Митоздар мен апоптозды денелер жиі кездеседі. Кейде пролифераттың құрамында қабыну жасушаларының, соның ішінде ұсақ лимфоциттер, плазмалық жасушалар, нейтрофильді және эозинофильді гранулоциттер мен гистиоциттердің маңызды қоспасы болады | Белсендірілген NK-жасушалары (> 70%)> цитотоксикалық жасушалар Тγδ немесе Tαβ | CD3Ɛ+(цитоплазма)/мембрана CD3 негативті, CD5-, CD56+  (тұрақты дерлік), CD2+/-,  CD4-/CD8-, сирек CD8+,  белсендірілген цитотоксикалық профиль (TIA1+, GrB+, Perf+),  CD30+/-, EBV+ (EBER) 100% | DDX3X мутациялар (20%)  BCOR мутациялар (30%)  STAT3, STAT5B, JAK3  Мутациялар (шамамен 30%)  TP53 мутациялар делециялар PRDM1, HACE1,  CDKN2A/B,  Міндетті патогенетикалық рөл EBV |
| **Энтеропатиямен астасқан Т-жасушалық лимфома** | Гистологиялық зерттеу кезінде орташа немесе үлкен мөлшердегі жасушалардан плеоморфты пролиферат, кейде анапластикалық түрлер, тұрақты емес пішінді ядролары, олардағы ядролармен және бозғылт цитоплазмамен анықталады. Ангиоинвазивті және ангио деструктивті өсу, некроз ошақтары жиі кездеседі. Эозинофильді гранулоциттерден, гистиоциттерден және плазмоциттерден тұратын қабыну жасушаларының қоспасы (кейде маңызды) жиі анықталады. Лимфомаға жақын ішектің шырышты қабығында целиакия ауруына тән морфологиялық өзгерістер байқалады. Зақымдалған лимфа түйіндерінде құрылымдық үлгі әдетте ісік пролифератының синустық және/немесе паракортикалық таралуы нәтижесінде жойылады. Кейде лимфа түйіндерінде лимфома жасушалары ажыратылмайтын некроз ошақтары анықталады | Ішек эпителий ішілік Т-лимфоциттер  (Tαβ>Тγδ) | CD3+, CD5-, CD7+, CD4-/CD8-,  белсендірілген цитотоксикалық профиль (TIA1+, GrB+, Perf+), CD56-,  CD30+/-, CD103+, EBV- | HLA  байланысы: DQ2-DQ7.  Жиі ұлғаюлар 9q31.3  Мутациялар JAK1 (20%–50%), JAK3 (10%), STAT3  (20%), STAT5B (сирек), SETD2  (тән емес), KRAS/NRAS/  BRAF (20%) |
| **Мономорфты эпителиотропты интестинальді Т-жасушалық лимфома** | Гистологиялық зерттеу кезінде орташа өлшемді лимфома жасушаларында ұсақ дисперсті хроматині бар дөңгелек ядролар, көрінбейтін ядролар және көлемді бозғылт түсті цитоплазма болады. Бұл ішек лимфомасының ең айқын белгілерінің бірі-эпителиотропизм, көбінесе қылшықтың деформациясы бар | Ішек эпителий ішілік Т-лимфоциттер  (Тγδ>Tαβ) | CD3+, CD5-, CD7+, CD4-/CD8+, CD56+, белсендірілген цитотоксикалық профиль (TIA1+, GrB+, Perf+),  CD30-, CD103+, EBV- | HLA байланысты мутациялар туралы хабарламалар жоқ.  Мутациялар/делециялар in SETD2  (∼90% инактивация SETD2),  mutations in STAT5B (60%),  JAK3 (∼50%), KRAS/NRAS/  BRAF (50%–60%) |
| **АІЖ индолентті Т-жасушалық лимфома** | Асқазан-ішек жолдарының шырышты қабығындағы лимфоидты Т-жасушалардың клональды көбеюінің нәтижесі. Лимфоидты жасушалар өздерінің шырышты қабығын және шырышты асты негізін алады, бірақ олар эпителийге енбейді | жетілген Т-жасушалары, мүмкін, ішек шырышты қабығынан шыққан | CD3+, CD103-, CD4+ немесе CD8+, CD56-, CD8+ жағдайларға цитотоксикалық профиль, Tαβ+, пролиферативті белсенділіктің төмен индексі ki67  EBV- | CD4+ жағдайларда JAK2-  STAT3 синтезі,  STAT3 SOCS1 TET2 DNMT3A  KMT2D мутациялар  3’UTR  қайта құрылыс IL2-де  CD8+ жағдайларда |
| **Гепатолиенальды Т-жасушалық лимфома** | Ісік жасушалары, әдетте, орташа мөлшерде, монотонды, дөңгелек немесе сәл тұрақты емес ядролары бар, ұсақ-түйек хроматин, оларда көрінбейтін ядролары бар және бозғылт түсті цитоплазмасы бар. Көкбауырда ісік жасушалары қызыл ұлпаның тартпасы мен синусоидаларында кездеседі; Ақ целлюлозаның гипоплазиясы көрінеді. Зақымданған лимфа түйіндерінің құрылыс суретінің көп бөлігі сақталды. Лимфома жасушалары синустарда пайда болады және жұп синусоидалы болады. Бауырда гепатолиенальды лимфома жасушалары синустарда кездеседі. Сүйек кемігінде ісік жасушаларының тізбегі - қан тамырлары синусоидалары, олардың саңылауы кеңейеді. | Туа біткен иммундық жүйенің жетілген γδТ>> αβT-жасушалары | CD3+, CD5-, CD56+/-, CD4-/CD8-, сирек CD8+, белсендірілмеген цитотоксикалық профиль (TIA1+, GrB-/+, perf-),  Tγδ>> Tαβ, EBV | изохромосома  7q (∼60% -  70%)  Мутациялар SETD2-де (∼35%),  STAT5B (∼30%), STAT3-те  (10%) |

EBV = Epstein-Barr virus, GrB = Granzyme B, Perf = perforin.

**2,3-кесте. ДДҰ 2016 лимфомаларының жіктелуіне сәйкес терінің негізгі Т-жасушалық лимфомалары (СМ/СС), олардың негізгі сипаттамаларының қысқаша сипаттамасы [9].**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тері Т-жасушалық лимфомалар** | **Гистологиялық сипаттамалар** | **Иммуногистохимиялық сипаттамалар** | **Қосымша ерекшеліктері** |
| **Саңырауқұлақ тәріздес Микоз (СМ)** | Тән: инфильтратта шағын және орта мөлшердегі плеоморфты («церебриформды») лимфоидты жасушалардың болуы, сондай-ақ эпидермистің базальды қатарында тізбекте орналасқан лимфоидты жасушалардың болуы (3 және одан да көп); жеңіл перинуклеарлы жиекпен қоршалған интраэпидермальды лимфоциттердің болуы; спонгиоз болмаған кезде интраэпидермальды лимфоциттердің көбеюі («диспропорционалды эпидермотропизм»); эпидермальды лимфоциттердің мөлшері дермальды лимфоциттерге қарағанда үлкен; лимфоциттердің ішкі эпидермалдық жинақталуы (Потрие микроабсцестері); дерманың емізік бөлігінің фиброзы және/немесе ісінуі \* | инфильтрат жасушалары α/β Т-хелперлерден - иммунофенотипі бар жетілген жад жасушаларынан тұрады: βF1+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+  басқа фенотиптер Т-цитотоксикалық (βF1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+) и γ/δ (βF1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+)  Кеш сатыларда CD3, CD5 және CD7 пан-Т жасушалық антигендерінің толық немесе ішінара жоғалуы байқалуы мүмкін.  Кеш сатыларда TIA 1, granzyme B, перфорин цитотоксикалық протеиндерінің көрінісі пайда болады.  Аберрантті CD4+/CD8+ немесе CD4-/CD8-  CD4/CD8 арақатынастың артуы (8/1-ден артық)  Аралас бласт жасушалары көбінесе CD30-ны білдіреді | Т-жасушалық рецептор генінің (ТЖР) реаранжировкасын анықтау үшін ПТР-зерттеу көмекші әдіс болып табылады, өйткені инфильтраттың моноклоналдылығы СМ бүртік және ісік сатыларының 90%-ында және дақ сатысында тек 50-60%-да кездеседі |

\* Гистологиялық зерттеудің дұрыстығын арттыру үшін биопсия жүргізгенге дейін 2 апта бұрын кез келген сыртқы препараттармен, әсіресе құрамында кортикостероидтар бар препараттармен, сондай-ақ жүйелі кортикостероидтармен және иммуносупрессанттармен емдеуді тоқтату қажет. Түсініксіз жағдайларда әртүрлі ошақтардан бірнеше биопсияны және 2-4 аптадан кейін қайталама биопсияны жүргізу ұсынылады (сыртқы ем тағайындаусыз).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тері Т-жасушалық лимфомалар** | **Қан жағындысын цитологиялық зерттеу** | **Ағынды цитофлуометрия** | **ПТР \*** |
| **Сезари синдромы** | Сезари жасушаларында көптеген ядролардың инвагинациясымен дұрыс емес пішінді ядролар бар, церебральды түрімен. Сезари жасушаларының 3 морфологиялық нұсқасы бар:   * ұсақ жасушалы (жасуша мөлшері 8-ден 11 мкм дейін), * \* ірі жасушалы (жасуша мөлшері 12-ден 25 мкм дейін) * \*\* екі ядролы (екі ядролы жасушалар).   Қан жағындыларында лимфоциттердің жалпы популяциясындағы осы жасушалардың абсолютті және салыстырмалы (пайыздық) санын анықтау қажет. Сезари жасушаларының қандағы құрамын ≥ 1000 жасуша / мм3 анықтау диагнозды растайды | қанда айналатын Т-лимфоциттердің маркерлері-CD3, CD4, CD7, CD26. CD3, CD4, CD7, CD 26 маркерлерінің аберранттық экспрессиясымен Т-лимфоциттер.  CD4/CD8 ≥ 10 арақатынас коэффициентімен CD3+ немесе CD4 + перифериялық қан жасушаларының құрамы жоғарылаған (ағынды цитометрия көмегімен айқындалады);  CD7 (≥ 40% CD4+ СD7 - жасушалар) немесе CD26 (≥ 30% CD4+CD26 - жасушалар) экспрессиясының болмауын қамтитын аберранттық иммунофенотипі бар перифериялық қан жасушаларының құрамы артты.  Сезари синдромындағы неопластикалық Т- лимфоциттері әдетте CD3 және CD4 түрінде болады, бірақ CD8-ді білдірмейді.  Тері биоптатындағы тері инфильтраты құрамындағы CD8-оң Т-лимфоциттердің аз саны (10%-дан аз) Сезари синдромының диагнозын көрсетеді | Т-жасушалық рецептор генінің моноклоналды реаранжировкасы |

\* Этиологиясы белгісіз созылмалы эритродермиясы бар пациенттерде тері мен л/у (олар ≥ 1,5 см ұлғайған жағдайда) зерттеудің қосымша әдісі.

**Тері лимфомаларының халықаралық қоғамы (ISCL) және обырды зерттеу мен емдеу жөніндегі Еуропалық ұйым (EORTC) СС диагностикасының мынадай критерийлерін әзірледі [9]:**

1. Алдыңғы СМ болмауы

2. Жайылған эритродермия (қабыршақтанумен/сыз дене бетінің кемінде 80% жабатын диффузды эритема)

3. Қанда Т-лимфоциттердің доминантты клонының болуы (ПТР немесе Southern blot көмегімен анықталады)

4. Бір немесе одан көп мынадай белгілердің болуы:

* қандағы Сезари жасушаларының абсолютті саны ≥ 1000 жасуша/мм3 o CD3 + немесе CD4 + перифериялық қан жасушаларының құрамы CD4/CD8 ≥ 10 арақатынас коэффициентімен (ағындық цитометрия көмегімен анықталады) жоғарылады
* CD4+cd7 (≥ 40% CD4+СD7-жасушалар) немесе CD26 (≥ 30% CD4 + CD26 - жасушалар) экспрессиясының болмауын қамтитын аберрантты иммунофенотипі бар CD4+ перифериялық қан жасушалары
* Гистологиялық, иммуногистохимиялық және молекулярлық-биологиялық (ПТР әдісімен Т-жасушалық рецептор генінің реаранжировкасын анықтау) тері мен лимфа түйіндерін (л/у) зерттеу (олар ≥ 1,5 см ұлғайған жағдайда) этиологиясы белгісіз созылмалы эритродермиясы бар пациенттерде түсініксіз диагностикалық жағдайларда диагностиканың қосымша әдістері болып табылады.

**3. АМБУЛАТОРИЯЛЫҚ ДЕҢГЕЙДЕ ЕМДЕУ ТАКТИКАСЫ \*\*\*:**

**3.1 Дәрі-дәрмексіз емдеу (режим, диета және басқа сәулелік);**

Режим: жалпы қорғау

Диета: №15 үстел (жалпы)

**3.2 Дәрі-дәрмекпен емдеу**

Толық тексеру кезеңінде, жеке көрсеткіштер бойынша симптоматикалық ем жүргізілуі мүмкін.  
Верификациядан кейін: ХТ, таргеттік терапия және сәулелік терапия курстарын қолдану.

• **Негізгі дәрілік заттардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапиялық топ** | **ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы** | **Қолдану тәсілі** | **Дәлелдеу деңгейі** |
|  | Бендамустин | Көктамыр ішілік | С |
| Винкристин | Көктамыр ішілік | А |
| Винорельбин | Көктамыр ішілік | А |
| Гемцитабин | Көктамыр ішілік | С |
| Доксорубицин | Көктамыр ішілік | А |
| Даунорубицин | Көктамыр ішілік | С |
| Циклофосфамид | Көктамыр ішілік | С |
| Цитарабин | Көктамыр ішілік | С |
| Этопозид | Көктамыр ішілік | С |
| **Таргеттік препараттар** | Ритуксимаб | Көктамыр ішілік | В |
| Брентуксимаб-ведотин | Көктамыр ішілік | В |
| Пембролизумаб | Көктамыр ішілік | В |
| Ниволумаб | Көктамыр ішілік | В |
| Кризотиниб | Ішке | С |
| **Глюкокортикостероидтер** | Преднизолон |  | В |
| Метилпреднизолон |  | В |
| Дексаметазон |  | В |
| **Ісікке қарсы препараттардың уытты әсерін әлсірететін дәрілік заттар** | Ондансетрон | Көктамыр ішілік | В |
| Трамадол | Көктамыр ішілік | В |
| **Колонияны ынталандырушы фактор** | Филграстим | Тері астына, көктамыр ішілік | А |

**• Қосымша дәрілік заттардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапиялық топ** | **ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы** | **Қолдану тәсілі** | **Дәлелдеу деңгейі** |
| Ісікке қарсы препараттардың уытты әсерін әлсірететін дәрілік заттар | Аллопуринол | Ішке | - |
| Бактерияға қарсы заттар | Офлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Цефоперазон сульбактам | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Метронидазол | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | А |
| Левофлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | - |
| Ципрофлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | С |
| Сульфаметоксазол  /триметоприм | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | А |
| Зеңге қарсы дәрілік заттар | Вориконазол | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | В |
| Итраконазол | Ішке | В |
| Флуконазол | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | С |
| Позаконазол | Ішке | В |
| Вирусқа қарсы дәрілік заттар | Ацикловир | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | А |
| Қанның ұю жүйесіне әсер ететін дәрілік заттар | Надропарин | Тері астына енгізу | С |
| Эноксапарин | Тері астына енгізу | С |
| Басқа дәрілік заттар | Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин | Жергілікті қолдану | D |
| Омепразол | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | А |
| Фамотидин | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Амброксол | Ішке |  |
| Амлодипин | Ішке | В |
| Дротаверин | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке |  |
| Каптоприл | Ішке | В |
| Лизиноприл | Ішке | В |
| Лактулоза | Ішке | В |
| Спиронолактон | Ішке | В |
| Повидон – йод | Сыртқы қолдану | - |
| Тобрамицин | Көктамыр ішіне енгізу | - |
| Торасемид | Ішке | - |
| Фолиевая кислота | Ішке | - |
| Фуросемид | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | - |
| Хлоргексидин | Сыртқы қолдану | - |

**3.3 Хирургиялық араласу**

жеке көрсеткіштер бойынша жүргізіледі

**3.4 Әрі қарай жүргізу**

**Нодальды перифериялық Т-жасушалық лимфомалар**

ПТЖЛ-ға қол жеткізе отырып, емдеуді аяқтаған ересек пациенттерге онколог-дәрігерде немесе гематолог-дәрігерде ем аяқталғаннан кейінгі бірінші жыл ішінде әрбір 3 ай сайын, 2 жыл сайын - әрбір 6 ай сайын, одан әрі – жыл сайын, 5 жылдан кейін – әрбір 2 жыл сайын диспансерлік бақылау ұсынылады [9].

**Саңырауқұлақ тәріздес микоз, Сезари синдромы**

Ерте сатылар - жыл сайын (теріні картаға түсірумен физикалық тексеру, кеуде органдарының рентгенографиясы және шеткергі лимфа түйіндерінің УДЗ)

Кейінгі сатылар - әр 6 ай сайын (теріні картаға түсірумен физикалық тексеру, шеткергі лимфа түйіндерінің УДЗ, кеуде қуысы, іш қуысы және кіші жамбас органдарының КТ) [9].

**3.5 Емдеу тиімділігінің көрсеткіштері**

Химиотерапияның 3-4 циклынан кейін және емдеудің барлық бағдарламасын аяқтағаннан кейін ПТЖЛ бар барлық пациенттерге лимфомаларды емдеуге жауаптың стандартты өлшемдеріне сәйкес емге жауапты бағалау қажет [17].

Аурудың дебютінде және қайта сатылау үшін ПЭТ/КТ жүргізілетін пациенттер тобы үшін емдеу тиімділігі Deauville шкаласы бойынша бағаланады (5-қосымшаны қараңыз).

ПЭТ/КТ жүргізілмеген пациенттер тобында бағалау ЛПА үшін тиімділікті бағалаудың жалпы қабылданған критерийлеріне сәйкес жүргізіледі (6-қосымшаны қараңыз)

СМ /СС кезінде ISCL, EORTC және Американдық тері лимфомалары консорциумы (USCLC) ұсынған емдеуге жауап беру критерийлері қолданылады (7-қосымшаны қараңыз)

**4. ЕМДЕУГЕ ЖАТҚЫЗУ ТҮРІ КӨРСЕТІЛГЕН ЕМДЕУГЕ ЖАТҚЫЗУҒА АРНАЛҒАН КӨРСЕТКІШТЕР:**

**4.1 Жоспарлы емдеуге жатқызу үшін көрсеткіштер:**

1. Химиотерапия, таргеттік терапия және емдеудің өзге де түрлері курстарын өткізу

2. Лимфа түйінінің биопсиясын/экстранодальды түзілуді немесе трепанобиопсияны жүргізу

3. Аутологиялық гемопоэздік дің жасушаларын жұмылдыруды жүргізу

4. Гемопоэздік дің жасушаларын аутологиялық/аллогендік трансплантатауды жүргізу

**4.2 Шұғыл ауруханаға жатқызу көрсеткіштері:**

1.Соматикалық ауыр пациент (ECOG≥3 ұпай):

* Ісік интоксикациясы, қысу синдромы
* Алмастырушы терапияны қажет ететін ауыр анемиялық/геморрагиялық синдром
* Негізгі аурудың салдарынан көп ағзалық жеткіліксіздік

2. Фебрильді нейтропения

**5. СТАЦИОНАРЛЫҚ ДЕҢГЕЙДЕ ЕМДЕУ ТАКТИКАСЫ \*\*:**

**5.1 ПТЖЛ терапиясының бірінші желісі**

ПТЖЛа, АИЛ немесе АККЛ-мен ауыр қатар жүретін аурулары жоқ 60 жасқа дейінгі пациенттерге инициалдық терапия ретінде этопозид (CHOEP-21/14 немесе DA-EPOCH) қосылған химиотерапия курстарын жүргізу ұсынылады [22,23,24].

Бұрын АККЛ-мен 60 жасқа дейінгі емделмеген пациенттерге брентуксимаб-ведотинмен (BV-CHP) курстар өткізуді қарастыруға болады [25].

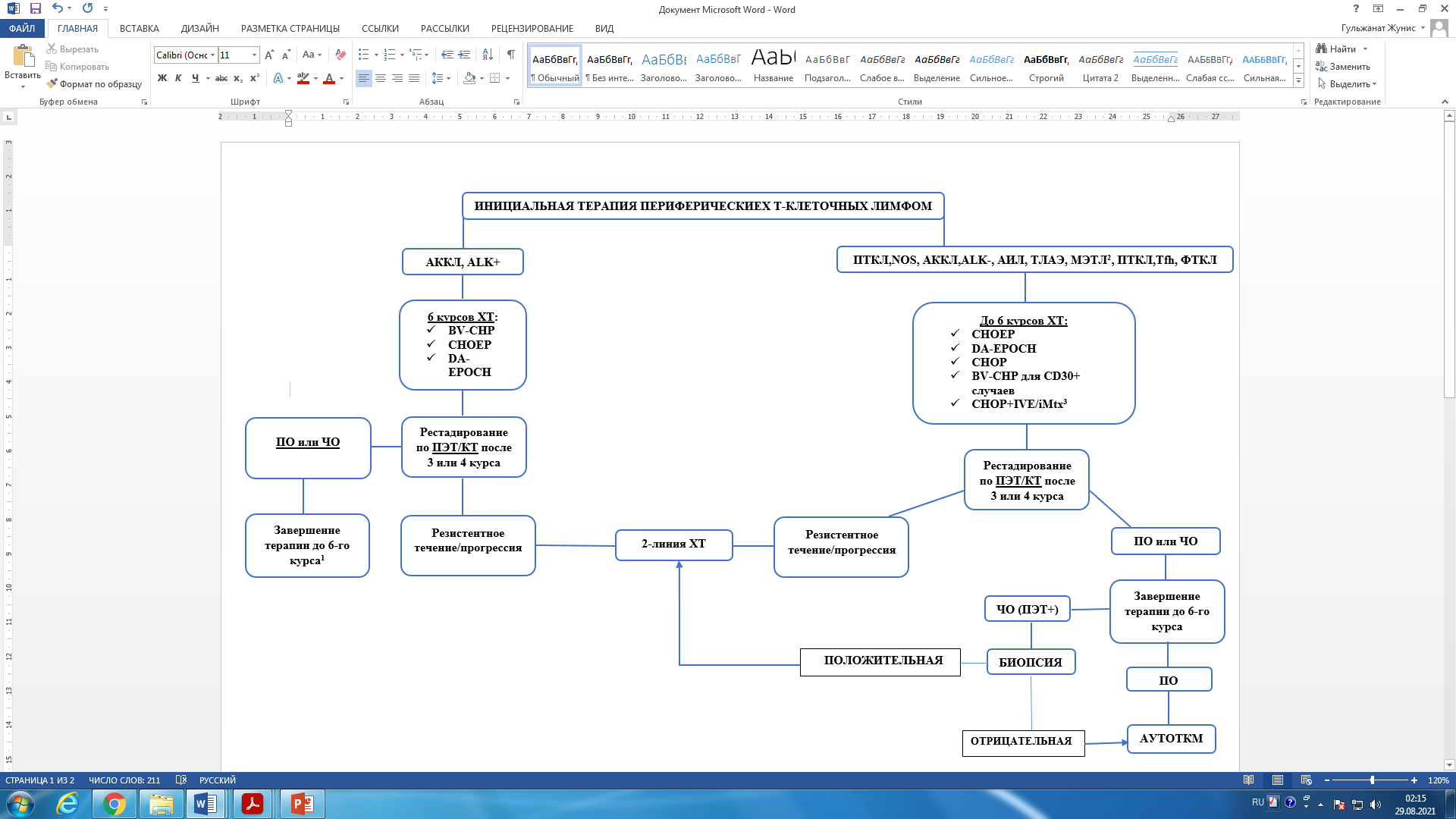
DSHNHL неміс тобы жүргізген рандомизацияланған перспективалық зерттеулер қатарында этопозидті CHOP курстарына қосқан кезде емдеу нәтижелерін жақсартуды көрсетеді. Бұл режим (CHOP) стандартты CHOP сұлбасымен салыстырғанда толық ремиссияның жоғары жиілігіне қол жеткізуге мүмкіндік берді: сәйкесінше 88% және 79%, сонымен қатар прогрессиясыз өмір сүру деңгейін жақсартты: сәйкесінше 69% және 58%.

24 ай бақылау кезеңінен кейін DA-EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид және доксорубицин) пайдалану зерттелген 2 фазаның бір орталықты зерттеу нәтижелері бойынша 2 жылдық прогрессивті емес кезеңмен оң нәтижелер көрсетті және тиісінше 53% және 73% жалпы өмір сүру (ЖӨс) [23].

Жалғыз анық оң зерттеу ECHELON-2 болды, ол классикалық CHOP (6 курс) тиімділігін брентуксимаб ведотинмен бірге CHP-мен (яғни винкристинсіз) салыстырған үлкен рандомизацияланған зерттеу болды. [26]. Нәтижелер Брентуксимаб-ведотин+CHP комбинациясы үшін керемет ЖӨс көрсетті. [25]. Алайда, зерттеудегі пациенттердің 75%-ы АККЛ-мен болды және осы режимнің пайдасы ПТЖЛ-ның басқа кіші түрлері үшін статистикалық маңызды емес болды (72 ПТЖЛа және 54 АИЛ). Алайда, бұл сұлба FDA (2018 жылдан бастап) ESHELON-2 зерттеуіне сәйкес алғаш анықталған бұрын емделмеген SD 30+ PCL пациенттерінде мақұлдады.

Индукциялық терапиядан кейін толық немесе ішінара жауап беруге жеткен ПТЖЛа, АИЛ, АККЛ, ALK-, ЭАТЛ, МЭТЛ, сондай-ақ АККЛ, ALK+ IPI бойынша жоғары қауіпті тобы бар 60 жасқа дейінгі пациенттерге гемопоэздік дің жасушаларын (ГДЖ) жинау, кейіннен шоғырландыру ретінде аутологиялық ГДЖ қолдауымен жоғары дозалы химиотерапия жүргізу ұсынылды [26,27].

Энтеропатиямен (ЭАТЛ) байланысқан Т-жасушалық лимфомада CHOP стандартты химиотерапиядан кейінгі нәтиже әдетте нашар. Соңғы есептер көрсеткендей, агрессивті химиотерапия режимдеріне төтеп бере алатын пациенттер үшін нәтижелер айтарлықтай жақсаруы мүмкін. Ифосфамидпен, винкристинмен, этопозидпен және метотрексатпен (LIVE / MTS), одан кейіні СКАутоТ сұлбасы 5-жылдық ЖӨс және ПЕӨс тиісінше 60% және 52% перспективалы нәтижелер көрсетті [28]. EBMT регистрлерін зерттеуде толық немесе ішінара жауап беру кезінде бірінші ремиссияға СКАутоТ жүргізе отырып, қарқынды индукция сұлбаларынан кейін ЭАТЛ-мен пациенттердің 4 жылдық жалпы және прогрессивті емес өмір сүру деңгейі тиісінше 59% және 54% құрады [29].

****

1 IP бойынша жоғары тәуекел тобындағы пациенттерде бірінші ремиссияда СКАутоТ-мен шоғырландыру жүргізу ұсынылды.

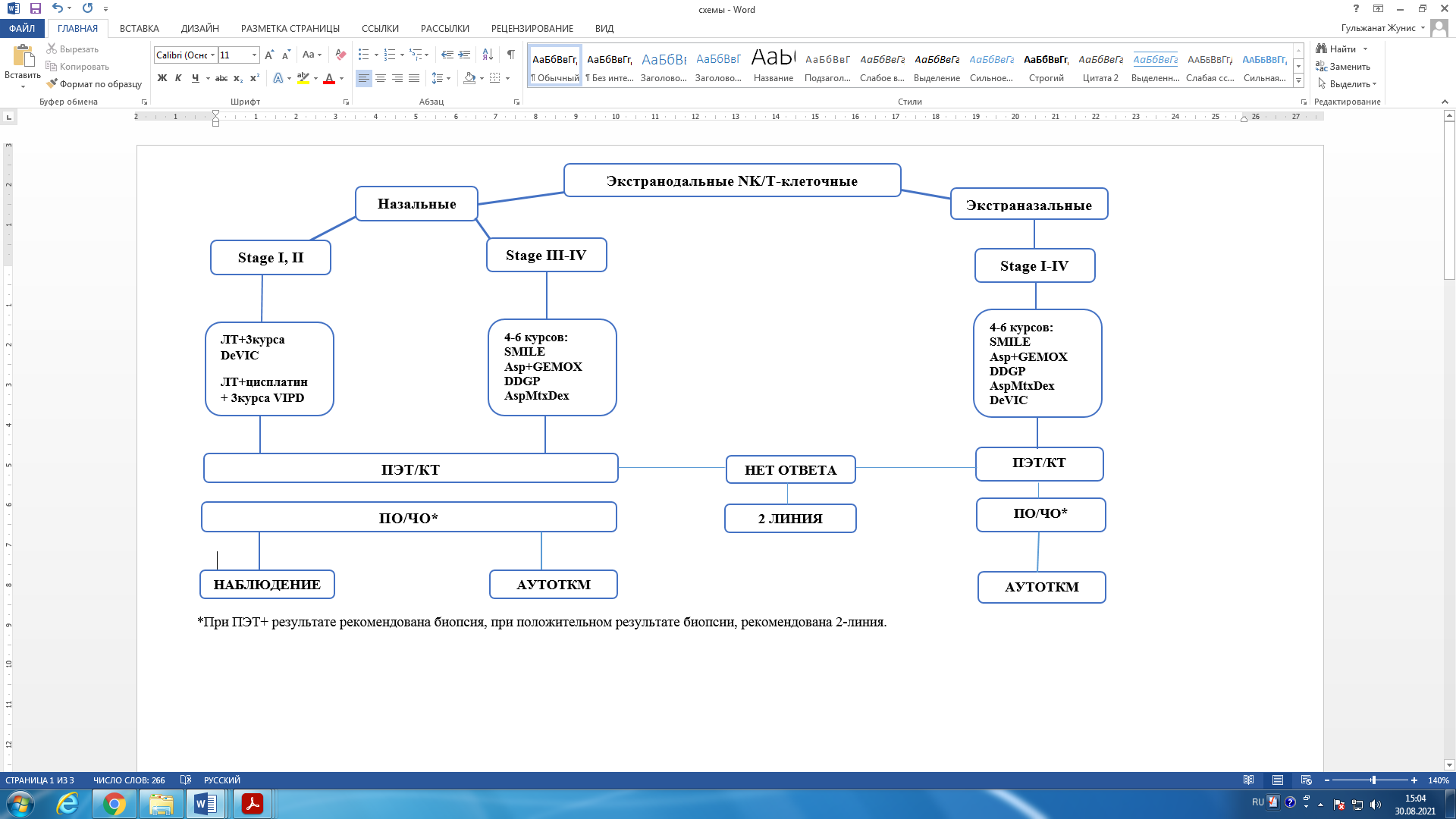
2 МЭТЛ жақында ғана жеке нозологияға бөлінді және оңтайлы емдеу әлі анықталған жоқ.

3ЭАТЛ-мен пациенттер үшін ұсынылады

I-II сатыдағы мұрын типті, экстранодальді NK/T-жасушалық лимфомасы бар пациенттерге емнің бірінші желісі ретінде емдеудің мынадай нұсқаларының бірін жүргізу ұсынылады:

* бір мезгілде химиялық сәулелі терапия: ЛТ СОД 50 Гр және Devic (2/3) курсын қысқартып, кейіннен Devic – 3 курсын шоғырландыра отырып орындау [30];
* немесе ЛТ СОД 40-44 Гр және цисплатинді апта сайын енгізу (30 мг / м2), одан кейін шоғырландыру – 3 курс VIPD [31];
* ретті химиялық сәуле терапиясы: VIPD сұлбасы бойынша ХТ, одан кейін ЛТ 36-44 Гр (егде емделушілер үшін) [32].

Экстранодальды NK/T-жасушалық лимфоманың, мұрын типінің және экстраноздық NK/T-жасушалық лимфоманың экстранзалдық типінің барлық сатылары бар пациенттерге L-аспарагиназа негізінде химиотерапия жүргізу ұсынылады: AspMtxDex немесе SMILE, +/- ЛТ 45-50 Гр ремиссияны индукциялау мақсатында [33].



Индукциялық терапия аяқталғаннан кейін аутоГДЖТ үшін үміткер болмайтын индукциялық терапияға жауап берген (ішінара немесе одан да көп ремиссияға қол жеткізілген) ПТЖЛа, АИЛ немесе АККЛ оқшауланған (I-II) сатылары бар пациенттерге қол жеткізілген жауапты шоғырландыру мақсатында бастапқы зақымдану аймақтарына 30-36 Гр (ХТ кейін ТР жеткен жағдайда) немесе 40-50 Гр (ХТ кейін ІР жеткен жағдайда) сәулелік терапия жүргізу ұсынылады [34].

Экстранодальды NK/T-жасушалық лимфомасы бар, мұрын түріндегі I-II сатыдағы пациенттерге ХТ қарсы көрсетілімдері болған кезде ЛТ СОД 50-55 Гр жүргізу ұсынылады. [35].

Гепатоспленикалық (гепатолиенальды) Т-жасушалық лимфома (ГЛТЛ) 5 жылдық ЖӨс көрсеткіші 10%-дан аз перифериялық Т-жасушалық лимфомалардың арасында ең нашар болжамдардың біріне ие. CHOP ГЛТЛ үшін дәлме-дәл терапия емес. [36]

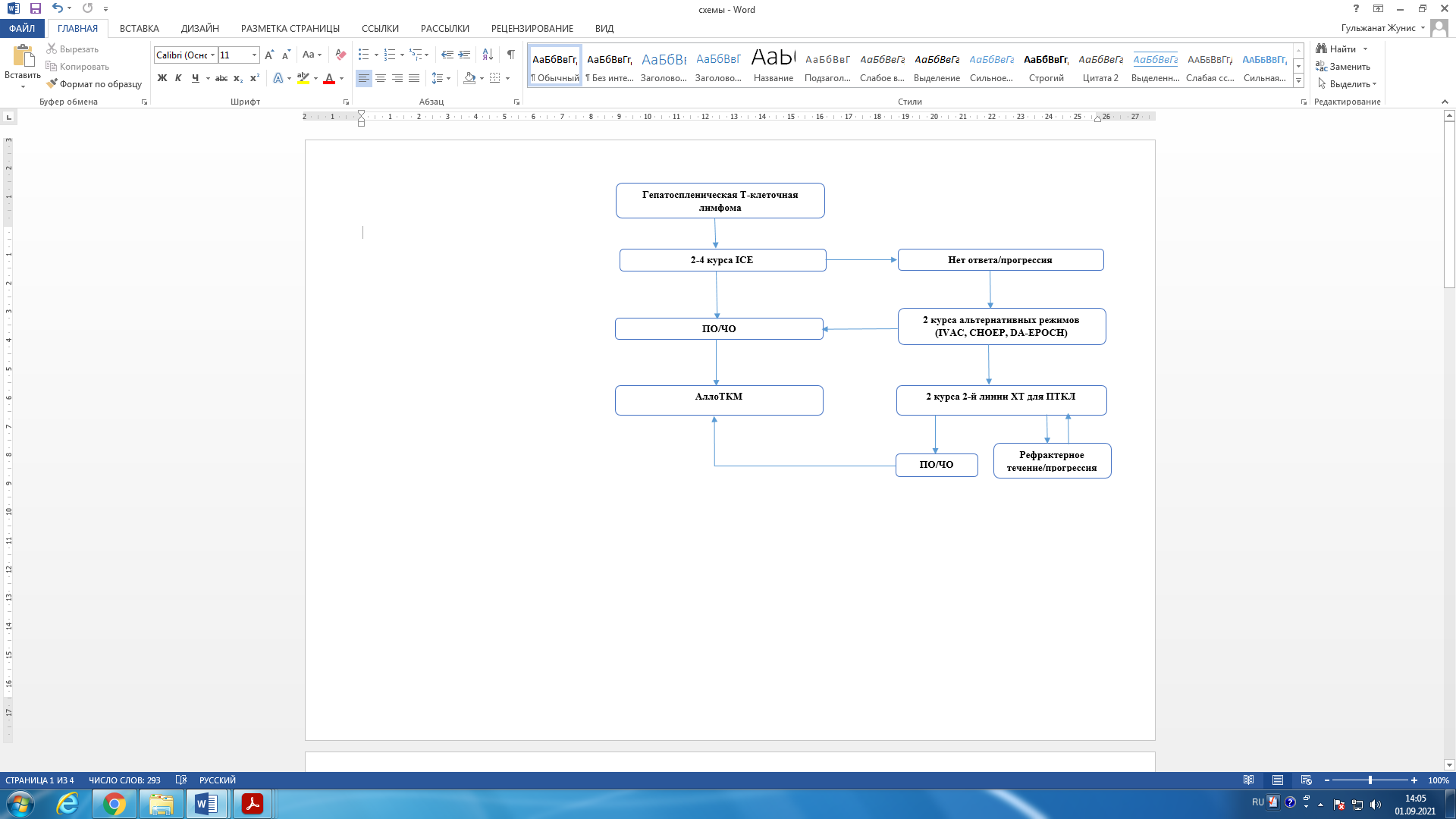
ГЛТЛ бар 60 жасқа дейінгі пациенттерге ICE, IVAC (ифосфамид, цитарабин, этопозид) немесе жоғары дозалы CHOEP/DA-EPOCH (этопозид, винкристин, доксорубицин, циклофосфамид және преднизон) сияқты қарқынды сұлбалар ұсынылады [37]

Терапияның мақсаты – СКТ алдында толық немесе ішінара жауапқа жету. Пациенттерде СКТ кезінде ісік жүктемесі өте төмен болуы керек. СКТ жүргізуге мүмкіндік беретін тиісті жауапқа қол жеткізу үшін химиотерапияның толық курсы қажет болмауы мүмкін.

ГЛТЛ-де ПЭТ-сканерлеу жауапты бағалау үшін жеткіліксіз. ПЭТ бойынша теріс жауап сүйек кемігінің биопсиясымен және жекелеген жағдайларда бауыр биопсиясымен расталуы тиіс.

ГЛТЛ нодальды ауру емес және оған Lugano жауап беру критерийлері қолданылмайды.

Жауапқа қол жеткізгеннен кейін аллогенді СКТ жүргізген жөн, алайда донор болмаған жағдайда СКАутоТ жүргізу ұсынылады. [38]

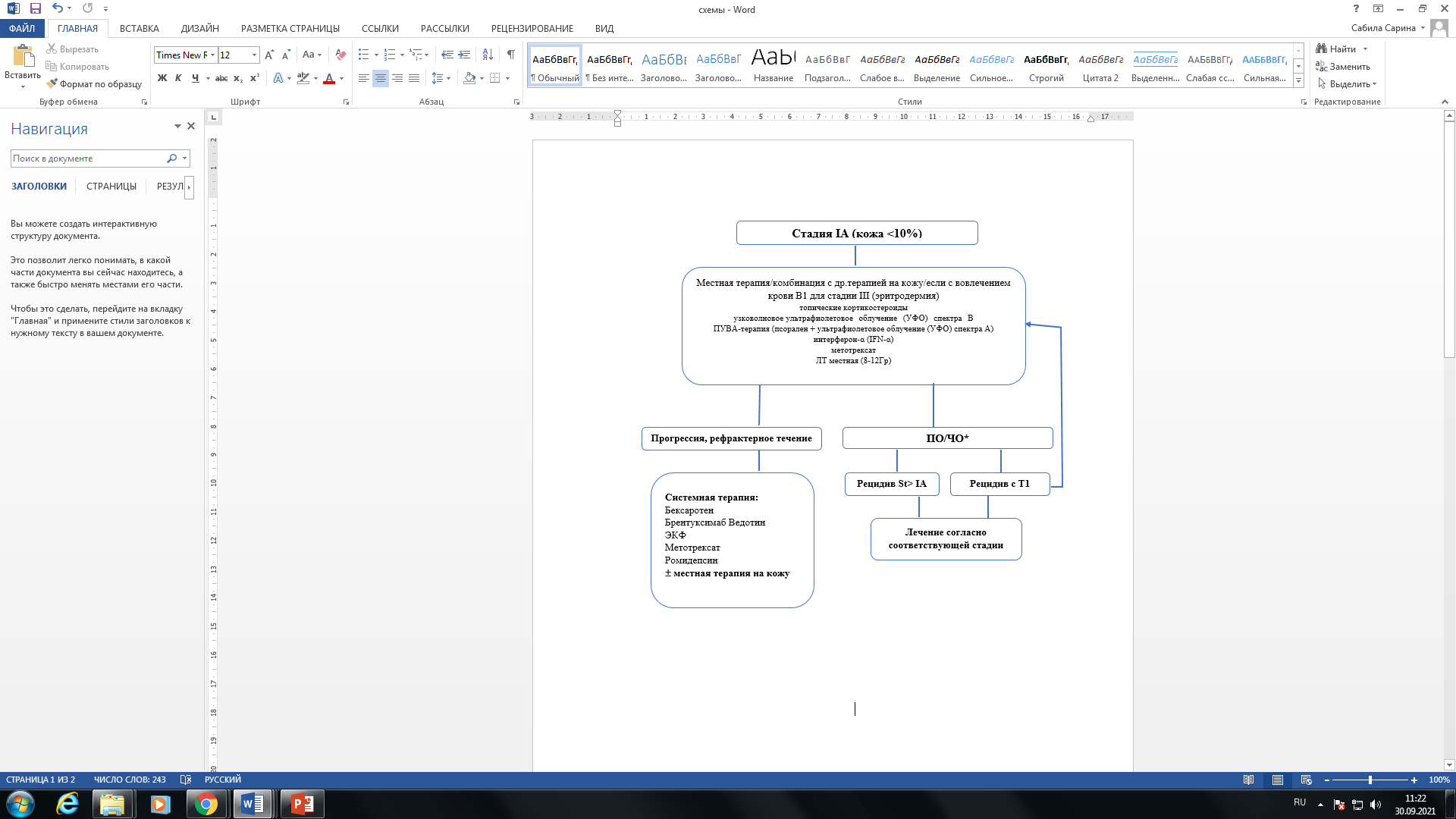
****

**СМ ерте сатыларының бірінші желісінің терапиясы [9]**

Тері зақымдануының шағын ошақтары бар IA сатыдағы пациенттер үшін дәрігердің қатаң бақылауымен «бақыла және күт» тактикасына жол беріледі.

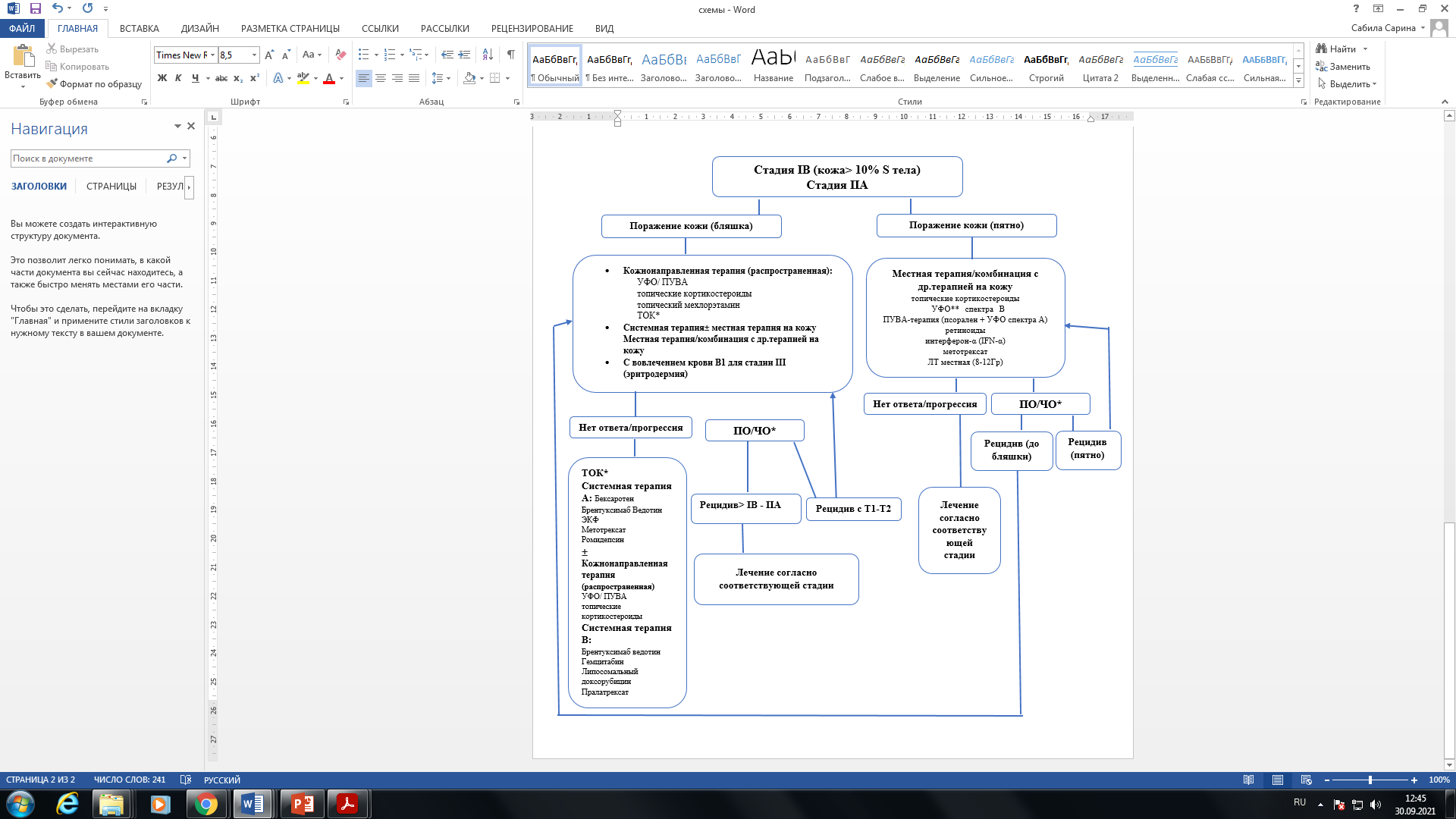
IА, IB және IIA сатылары бар пациенттерде сыртқы терапияның (СТ) мынадай түрлері пайдаланылады:

* **Топикалық кортикостероидтар** (I класс, бетаметазон дипропионаты 0,05% немесе мометазон фуораты 0,1%) бөртпелердің бетіне күніне 2 рет толық шешілгенге дейін жағылады.
* В спектрінің **тар толқынды ультракүлгін сәулеленуі** (УКС). Сәулелену аптасына 2-3 рет жүргізіледі, бірінші экспозиция бұрын анықталған ең төменгі эритемалық дозаның 70%-ынан аспауы тиіс. Келесі экспозициялар мынадай түрде жүргізіледі: эритема болмаған кезде – экспозиция уақыты 40%-ға, әлсіз эритема кезінде - 20%-ға ұлғайып тұрады, айқын эритема кезінде - сол күйінде қалады. Дақтар мен жұқа бүртіктер үшін ұсынылады. Тікелей жанама әсерлер - эритема, қышу, жану сезімі.
* А спектрінің **ПУВА-терапия** (псорален + ультракүлгін сәулелену (УКС). Сәулеленуден 2 сағат бұрын пациент 0,6 мг/кг дозада ауызбен 8-метоксипсораленді қабылдайды, сәулеленудің бастапқы дозасы терінің түріне байланысты (0.25-1.0 Дж/см2), содан кейін әрбір сеанспен доза эритеманың айқындылығына байланысты 0,25-0,5 Дж/см2 немесе одан да көп артады. Емдеу бөртпелер шешілгенге дейін аптасына 3-4 рет жүргізіледі (30-35 сессия). Жалпы доза 50-ден 80 Дж/см2-ге дейін өзгереді, бұл клиникалық ремиссияға жету үшін жеткілікті. Ол жалпы және көп инфильтрацияланған элементтерде, СМ фолликулалық түрінде қолданылады. Жанама әсерлерге эритема, жүрек айну, қышу, фотодерматит және фотокарциногенез жатады.
* **Жергілікті сәулелік терапия** аздаған бөртпесі бар пациенттерде қолданылады (курсқа 10-20 Гр)
* **Теріні толық сәулелендіру (ТТС)** әдетте бөртпелері кең таралған пациенттерге жүргізіледі және топикалық терапиядан әсері жоқ Т2 және Т3 сатылары бар науқастарға бірінші немесе екінші кезектегі терапия ретінде тағайындалуы мүмкін. ТОК бірнеше (көбінесе алты) электрондық өрістердің көмегімен жүзеге асырылады (алдыңғы, артқы, оң және сол жақ алдыңғы қиғаш өрістер, оң және сол жақ артқы қиғаш өрістер). Емдеу кезінде көздер мен тырнақтар қорғалған. РОД-1-1, 2-1,5 Гр, СОД – 30-40 Гр. Сәулелік зақымдануды есте ұстаған жөн – тері эритемасы, ішінара немесе толық алопеция, тырнақтың дистрофиясы, терінің қатты құрғауы. Пациенттердің көпшілігінде бұл көріністер қайтымды (<2 жыл). ПУВА-терапиясы ТОК-тан кейін қолдау емі ретінде қолданылады.



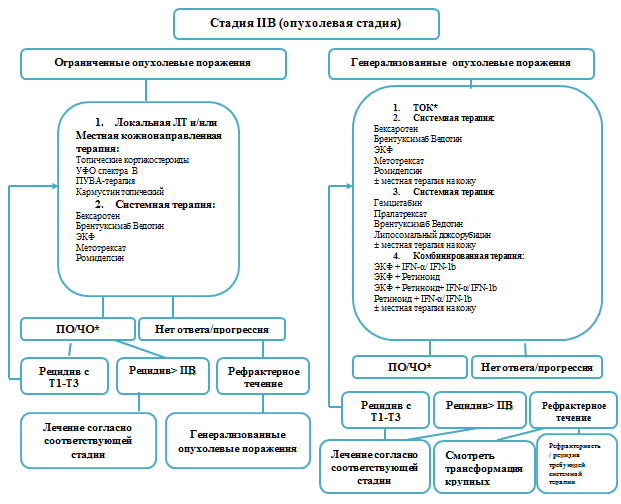
**Сыртқы емнің болмауы немесе жеткіліксіз әсері кезінде СМ ерте сатыларында екінші желі ретінде пайдаланылуы мүмкін [9]:**

* **Ретиноидтер** (13-цис-ретин қышқылы (изотретиноин, этретинат) 2-3 ай бойы дене салмағының 0,5–1 мг/кг дозасында ПУВА, IFN-α комбинациясымен тағайындалуы мүмкін.
* **Интерферон-α (**IFN-α) сондай-ақ IIВ, III және СС үшін бірінші кезектегі препарат ретінде пайдаланылуы мүмкін және орташа жоғары дозаларда тиімді: күн сайын 3-10 ХБ немесе аптасына 3 рет. ПУВА, ретиноидтар және химиотерапиямен біріктіруге болады.
* **Метотрексат** аптасына 25-тен 75 мг дозада тағайындалады, IFN-α-мен біріктіруге болады.
* **Брентуксимаб ведотин** CD30 + антиген экспрессиясы болған кезде алдыңғы жүйелі емнің кемінде бір желісінен кейін әсері болмаған немесе жеткіліксіз болған кезде ересек пациенттерді емдеу үшін. Дозалау режимі: әр 21 күн сайын 1,8 мг/кг көктамыр ішіне. Емдеу 8 цикл ішінде жүзеге асырылады, ішінара жауап алған кезде тағы 8 цикл жүргізуге рұқсат етіледі. Жағымсыз әсерлер пайда болған кезде (ең жиі – перифериялық полиневропатия) дозаны 1,2 мг/кг-ға дейін төмендетуге және циклдар арасындағы аралықты арттыруға жол беріледі [39]



**Кеш сатылы терапия [9]**

* негізгі гистондеацетилаз ингибиторлары (HDAC). Вориностат күніне 400 мг ауыз арқылы тағайындалады, күніне 400 мг. Емдеу толық бақылауға жеткенге дейін (одан әрі өршу белгілерінің болмауы) немесе қолайсыз уыттылық белгілері пайда болғанға дейін жүргізіледі.
* электронды-сәулелік терапия СМ/СС емдеудің аса тиімді әдісі болып табылады және оны бірінші кезектегі ем ретінде ерте және кеш сатыларда және аурудың қайталануы/өршуі кезінде қолдануға болады.
* жүйелік химиотерапия ретінде циклофосфамидпен немесе гемцитабинмен монотерапия немесе нодальды лимфомаларды емдеу үшін қолданылатын режимдер қолданылуы мүмкін: CHOP, EPOCH, CMED/ABV, флударабин +IFN-α. (30).



**Сезари синдромы [9]**

Терапияны тағайындау кезінде СМ емдеудің негізін құрайтын принциптерді сақтау ұсынылады :

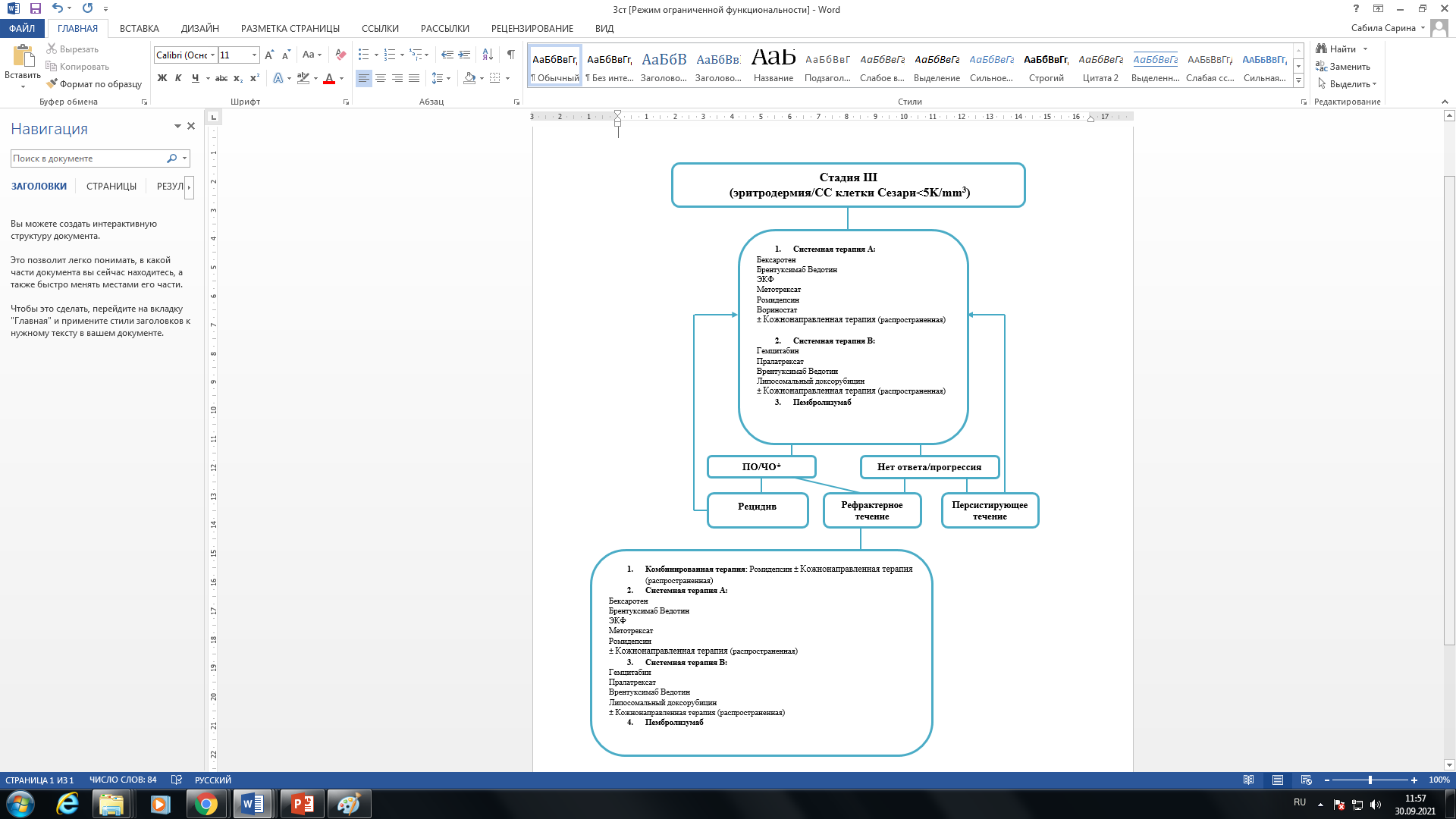
* емдеудің тәсілдері ісіктің массасымен және прогрессия жылдамдығымен анықталады.
* мүмкіндігінше иммундық жауапты басудан аулақ болу керек
* жүйелі емдеу қажет болған жағдайда химиотерапияны емес, иммуномодуляциялық терапияны тағайындаған жөн.
* аралас немесе мультимодальді (мысалы, жүйелі иммуномодуляциялық терапия мен сыртқы).
* жұқпалы асқынуларды уақтылы диагностикалау және емдеу (кейде теріде инфекциялық процестің клиникалық белгілері болмаса да) пациенттің жағдайы жақсаруына әкеледі.
* өмір сүру сапасын едәуір төмендететін қышуды емдеудің маңызы зор.

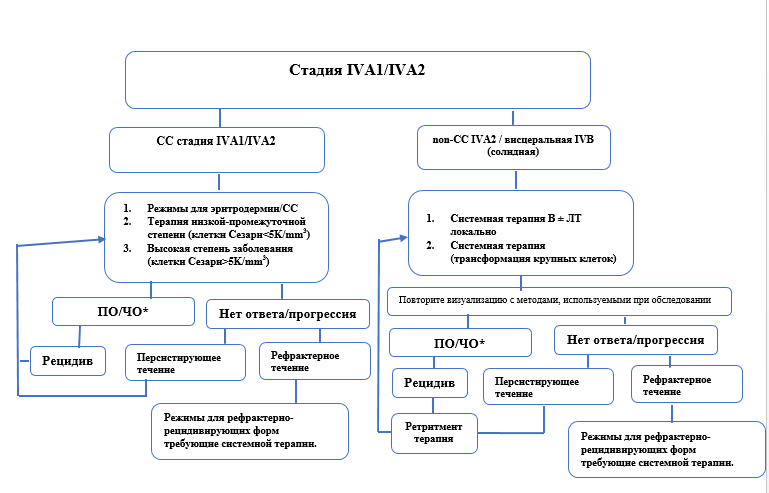
**Бірінші желі терапиясы [9]**

Қазіргі уақытта СС бар пациенттерде терапияның бірінші желісінің ең тиімді әдісі **экстракорпоралды фотоферез (ЭКФ)**. ЭКФ жүргізер алдында қандағы Т-лимфоциттердің айналымдағы клонын анықтау қажет. ЭКФ л/у және висцеральды мүшелері зақымданған (IVA және IVB сатылар) науқастарға көрсетілмейді. Сеанстар күніне бір рет 2 күн бойы 4 апталық үзіліспен өткізіледі. Фотоферез өткізу кезеңінде фотоқышқылды өнімдердің ағзаға теріс әсерін жою үшін антиоксиданттарды (токоферол, бета - каротин, селен) тағайындау ұсынылады.

**Интерферон-α (IFN-α)** СС үшін бірінші қатардағы препарат ретінде де пайдаланылуы мүмкін, ол СМ-ге қарағанда жоғары дозаларда тиімді: 9-18 MU күн сайын 3 ай бойы, содан кейін аптасына 3 рет. Жоғары дозаларға төзбеушілік кезінде 3-6 MU күніне немесе аптасына 3 рет тағайындалады.

**Метотрексаттың** төмен дозаларымен (аптасына<100 мг) емнің басқа түрлерін жүргізу мүмкіндігі болмаған кезде монотерапия ретінде тағайындалуы мүмкін.





**Рецидивтерді/рефрактерлік ағымды емдеу**

Нодальды ПТЖЛ-мен пациенттердің едәуір бөлігі химиотерапияға сезімтал болса да, олардың жауап беру ұзақтығы қысқа және рецедивтер жиі кездеседі.

Қайталанатын немесе рефрактерлі ПТЖЛ емдеу туралы шешім қабылдаған кезде, ең алдымен, пациент аллогенді гемопоэздік дің жасушаларын трансплантаттауға үміткер бола алады ма деген мәселені шешу керек. Мұндай пациенттер үшін Ұлттық кешенді онкологиялық желі (NCCN) құтқару терапиясы ретінде аралас химиотерапияны немесе моно-режимдегі препараттарды ұсынады. Трансплантацияға кандидат болмайтын пациенттерге уыттылығы ең төмен паллиативтік терапия қамтамасыз етіледі.

ПТЖЛ үшін аралас химиотерапия сұлбалары ICE, DROP, DEAD және ESHAP сияқты лимфомаларды емдеудің стандартты сұлбаларын қамтиды [40-44]. Гемцитабинге негізделген режимдер GDP, GemOx қоса, белсенділікті көрсетті. [45-48]

CD30 + АККЛ қоспағанда, рецидивтік/рефрактерлік ПТЖЛ үшін емдеу стандарты әзірленбеген. Құтқару терапиясы ретінде қолданылатын бүкіл әлемде мақұлданған жалғыз препарат брентуксимаб ведотин (БВ) антиденелерінің анти-CD30 конъюгаты болып табылады. II фазаның негізгі зерттеуінде брентуксимаб-ведотинмен нодальды АККЛ, ЧОО-мен ауыр емделген пациенттерде монотерапия 86% (*толық жауаптардың 66% және ішінара жауаптардың 20%),* жауаптың орташа ұзақтығы 12,6 ай болғанда толық жауап жиілігі 57%-ды құрады [49].

CD30 экспрессиясымен акулалардың рецидивтері немесе рефрактерлі нысандары бар пациенттерге брентуксимаб ведотинмен емдеуді монорежимде немесе рецидивтерді емдеу үшін химиотерапия режимімен бірге жүргізу ұсынылады [49,50].

|  |  |
| --- | --- |
| **СКТ үміткерлеріне АККЛ үшін терапияның екінші желісі** | **СКТ-ға үміткер емес АККЛ үшін терапияның екінші желісі** |
| Жақсырағы:  Брентуксимаб-ведотин | Жақсырағы:  Брентуксимаб-ведотин |
| Моно-режимде қолданылатын басқа препараттар:  Бендамустин  Белиностат  Кризотиниб  Пралатрексат | Моно-режимде қолданылатын басқа препараттар:  Бендамустин  Белиностат  Кризотиниб  Пралатрексат  Гемцитабин |
| Аралас химиотерапия:  DHAP  DHAX  ESHAP  GDP  GemOx  ICE | Сәулелік терапия |

ALK-позитивті АККЛ-дың рефрактерлі/рецидивті түрінде емнің барлық желілерін жүргізгеннен кейін балама ретінде ALK – Кризотиниб селективті тежегішін прогрессияға дейін баламалы ем ретінде қолдануға болады [51]

|  |  |
| --- | --- |
| **СКТ үміткерлеріне ПТЖЛа, ЭАТЛ, МЭТЛ, АИЛ, ФТЖЛ үшін терапияның екінші желісі** | **СКТ-ға үміткер емес ПТЖЛа, ЭАТЛ, МЭТЛ, АИЛ, ФТЖЛ үшін терапияның екінші желісі** |
| Жақсырағы:  Брентуксимаб-ведотин  Белиностат  Пралатрексат\* | Жақсырағы:  Брентуксимаб-ведотин  Белиностат  Пралатрексат |
| Аралас химиотерапия:  DHAP  DHAX  ESHAP  GDP  GemOx  ICE | Моно-режимде қолданылатын басқа препараттар:  Бендамустин  Гемцитабин  Циклофосфамид немесе этопозид  Леналидомид |
| Моно-режимде қолданылатын басқа препараттар:  Бендамустин  Гемцитабин  Леналидомид | Сәулелік терапия |

\*АИЛ кезінде белсенділігі шектеулі және артық емес

**FDA мақұлдаған препараттармен емдеудегі жалпы өмір сүру деңгейі (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **ПТЖЛа** | **АККЛ** | **АИЛ** |
| Пралатрексат (PROPEL study) [52] | 31 | 29  Медиана ПЕӨс 3,5 ай | 8 |
| Белиностат (BELIEF study) [53] | 23 | 15  Медиана ПЕӨс 7,9 ай | 46 |
| Бендамустин (BENTLY trial) [54] | 41  Медиана ПЕӨс 3,6 ай | 50  Медиана ПЕӨс 3,5 ай | 69 |
| Леналидомид (EXPECT study) [55] | 33 | 40  Медиана ПЕӨс 4,0 ай | 29 |
| Брентуксимаб-ведотин [49] | 25  Медиана ПЕӨс 2,6 ай | 85 | 50 |

Экстранодальдық NK/T-жасушалық лимфоманың рецидивтері немесе рефрактерлік нысандары бар пациенттерге аспарагиназа (AspMetDex немесе SMILE) негізіндегі емдеу сұлбаларының бірі бойынша рецидив химиотерапиясын жүргізу ұсынылады, егер бұрын ПТЖЛ үшін екінші желінің аралас химиотерапиясы қолданылмаса[5]. Қазіргі уақытта халықаралық ұсыныстарға сәйкес иммундық бақылау нүктесінің ингибиторларын (PD-1) Пембролизумаб немесе Ниволумаб қолданған жөн [56,57]

СМ/СС рецидиві немесе үдеуі кезінде ірі жасушалы трансформацияны болдырмау үшін терінің қайталама биопсиясын, қажет болған жағдайда – қайта сатылау рәсімін орындау қажет. Рецидивті емдеу тактикасы аурудың сатысын анықтауға негізделеді, терапияның алдыңғы түрлеріне төзімділіктің дамуы ескеріледі [9]

Емдеуді таңдау науқастың жасына, қан зақымдануының ауырлығына, жалпы соматикалық мәртебеге және алдыңғы әдістерге байланысты.

Екінші қатардағы терапияда СМ/СС емдеуде келесі препараттар қолданылады:

* жүйелі глюкокортикостероидтармен үйлескен хлорамбуцил: хлорамбуцил 2-12 мг/күн + преднизолон 20 мг/күн;
* гистондеацетилаз ингибиторлары (HDACi) (Вориностат). Толық бақылауға жеткенге дейін (одан әрі өршу белгілерінің болмауы) немесе қолайсыз уыттылық белгілері пайда болғанға дейін күн сайын 400 мг ауыз арқылы тағайындалады;
* су пегилденген липосомальды доксорубицин: әр 2-4 апта сайын 20-30 мг/м2 дозада көктамыр ішіне енгізіледі;
* гемцитабин: 1200 мг/м2 28 күндік циклдің 1, 8 және 15 күндері (3-6 курс);
* деоксикоформицин (деоксикоформицин): 4-8 мг/м2/күн әр 28 күн сайын 3 күн;
* флударабиннің (25 мг/м2, әр 3-4 апта сайын) және циклофосфамидтің (250 мг/м2/күніне 3 күн, айына 1 рет) үйлесуі 3-6 ай ішінде.
* Қазіргі уақытта халықаралық ұсыныстарға (NCCN) сәйкес жүйелі терапияны қажет ететін рецидивті/рефрактерлі СМ ауруы кезінде иммундық бақылау Пембролизумаб тежегіштерін қолдануға болады, сондай-ақ Ромидепсин Сезари жасушалары жоғары СС бар пациенттер үшін таңдаулы емдеу сұлбасы ретінде енгізілген[39]

**Жүктілік кезіндегі лимфоманы емдеу**

Химиотерапия басталғанға дейін жүктіліктің 1-ші триместрінде лимфоманы диагностикалау кезінде жүктілікті тоқтату туралы мәселені талқылау ұсынылады. Жүктіліктің 1-ші триместріндегі химиотерапия дамудың ауыр ауытқуларының даму қаупі 10-20% құрайды. Пациентпен жүктілікті жасанды үзуге қарсы және қарсы емес барлық дәлелдерді талқылау қажет [9]

Ең үлкен көп орталықты ретроспективті зерттеуде лимфомасы бар 90 пациент (40 ХЛ және 50 ХЕЛ) 2-ші және 3-ші триместрде тағайындалған антиметаболиттермен байланысты емес стандартты полихимиотерапия құрсақішілік немесе перинаталды ауыр қолайсыз оқиғалардың көбеюінсіз ана үшін күтілетін нәтижелерге әкелгенін атап өтті. 3 жастағы ПЕӨс және ЖӨс сәйкесінше 53% және 82%. Түсік деңгейі төмен болды - 1,1% [58]

Жүктілік кезінде ХЕЛ емдеу үшін қазіргі уақытта СНОР сұлбасын қолданған дұрыс [9]

**5.2 Дәрі-дәрмексіз емдеу**

Режим: жалпы қорғау

Диета: №15 үстел (жалпы)

**Трансфузиялық қолдау.**

Трансфузиялық терапияны жүргізуге көрсетілімдер бірінші кезекте жасын, қатар жүретін ауруларды, химиотерапияға төзімділігін және емдеудің алдыңғы кезеңдерінде асқынулардың дамуын ескере отырып, әрбір пациент үшін жеке клиникалық көріністермен айқындалады.

Көрсеткіштерді анықтауға арналған зертханалық көрсеткіштер негізінен тромбоциттер концентратының профилактикалық трансфузиясының қажеттілігін бағалау үшін қосалқы мәнге ие.

Трансфузияға көрсетілімдер сондай-ақ уақытқа байланысты, химиотерапия курсын жүргізгеннен кейін алдағы бірнеше күнде көрсеткіштердің болжамды төмендеуі назарға алынады.

**Эритроцитарлық масса/жүзін (УДД):**

* Қалыпты резервтер мен компенсация механизмдері тіндердің оттегіне деген қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін жеткілікті болғанша гемоглобин деңгейін жоғарылатудың қажеті жоқ;
* Созылмалы анемияда құрамында эритроциттер бар орталардың трансфузиясы үшін бір ғана көрсетілім бар – симптомдық анемия (тахикардиямен, ентігумен, стенокардиямен, синкоппен, de novo депрессиямен немесе ST элевациясымен білінеді);
* Гемоглобин деңгейі 30 г/л-ден төмен эритроциттер трансфузиясы үшін абсолюттік көрсетілім;
* Жүрек-қантамыр жүйесі мен өкпенің декомпенсацияланған аурулары болмаған кезде созылмалы анемия кезінде эритроциттердің профилактикалық трансфузиясы үшін гемоглобин деңгейі болуы мүмкін:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **** | **Жасы** | **** | **Hb (г/л) триггертті деңгейі** |
| **** | <25 | **** | 35-45 |
| **** | 25-50 | **** | 40-50 |
| **** | 50-70 | **** | 55 |
| **** | >70 | **** | 60 |

**Тромбоциттер концентраты (УДД):**

* Тромбоциттер деңгейі 10х109/л-ден аз төмендеген кезде немесе теріде геморрагиялық бөртпелер (петехиялар, көгерулер) пайда болған кезде аферездік тромбоциттердің профилактикалық трансфузиясы жүргізіледі;
* Инвазивті араласу жоспарланған пациенттерге, қызбасы бар пациенттерде аферездік тромбоциттердің профилактикалық трансфузиясы неғұрлым жоғары деңгейде жүргізілуі мүмкін - 20х109/л;
* Петехиальді-дақты типті геморрагиялық синдром болған кезде (мұрыннан, қызылиектен қан кету, мено-, метроррагия, басқа локализациядан қан кету) тромбоциттер концентратын трансфузиялау емдік мақсатта жүргізіледі.

**Жаңа мұздатылған плазма (УДД):**

* ЖМП трансфузиялары қан кететін пациенттерде немесе инвазивтік араласулар жүргізу алдында жүргізіледі
* ХНҚ ≥2.0-мен (нейрохирургиялық араласулар кезінде ≥1.5) пациенттер инвазивтік рәсімдерді жоспарлау кезінде ЖМП трансфузиясы үшін кандидат ретінде қаралады. Жоспарлы араласулар кезінде араласуға дейін кемінде 3 күн бұрын фитоменадионды көктамыр ішілік немесе ішке тәулігіне кемінде 30 мг тағайындалуы мүмкін.
* **5.3 Дәрі-дәрмекпен емдеу**

**• Негізгі дәрілік заттардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапиялық топ** | **ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы** | **Қолдану тәсілі** | **Дәлелдеу деңгейі** |
| **Антинеопластикалық дәрілік заттар** | Блеомицин | Көктамыр ішілік | А |
| Бендамустин | Көктамыр ішілік | С |
| Винбластин | Көктамыр ішілік | А |
| Винкристин | Көктамыр ішілік | А |
| Винорельбин | Көктамыр ішілік | А |
| Гемцитабин | Көктамыр ішілік | С |
| Доксорубицин | Көктамыр ішілік | А |
| Дакарбазин | Көктамыр ішілік | А |
| Даунорубицин | Көктамыр ішілік | С |
| Ифосфамид | Көктамыр ішілік | С |
| Карбоплатин | Көктамыр ішілік | С |
| Мелфалан | Көктамыр ішілік | С |
| Оксалиплатин | Көктамыр ішілік | С |
| Прокарбазин | Көктамыр ішілік | А |
| Циклофосфамид | Көктамыр ішілік | С |
| Цитарабин | Көктамыр ішілік | С |
| Этопозид | Көктамыр ішілік | С |
| Эпирубицин | Көктамыр ішілік | С |
| Цисплатин | Көктамыр ішілік | С |
| **Таргетті препараттар** | Ритуксимаб | Көктамыр ішілік | В |
| Брентуксимаб-ведотин | Көктамыр ішілік | А |
| Ниволумаб | Көктамыр ішілік | А |
| Пембролизумаб | Көктамыр ішілік | В |
| Пралатрексат | Көктамыр ішілік | С |
| Белиностат | Көктамыр ішілік | С |
| **Глюкокортикостероидтер** | Преднизолон | Көктамыр ішілік | С |
| Метилпреднизолон | Көктамыр ішілік | С |
| Дексаметазон | Көктамыр ішілік | С |
| **Ісікке қарсы препараттардың уытты әсерін әлсірететін дәрілік заттар** | Ондансетрон | Көктамыр ішілік | - |
| Трамадол | Көктамыр ішілік | - |
| Аллопуринол | Көктамыр ішілік | - |
| Дексаметазон | Көктамыр ішілік | С |
| **Колонияны ынталандырушы фактор** | Филграстим | Тері астына, көктамыр ішілік | - |

**• Қосымша дәрілік заттардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапиялық топ** | **ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы** | **Қолдану тәсілі** | **Дәлелдеу деңгейі** |
| Бактерияға қарсы заттар | Пиперациллин тазобактам | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Офлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Амикацин | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Цефоперазон сульбактам | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Ванкомицин | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Гентамицин | Көктамыр ішіне енгізу | - |
| Метронидазол | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Имипенем | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Колистиметат натрия | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Меропенем | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Линезолид | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Левофлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу | - |
| Цефтазидим | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Цефепим | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Ципрофлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Эртапенем | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Сульфаметоксазол  /триметоприм | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Зеңге қарсы дәрілік заттар | Амфотерицин В | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Вориконазол | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | В |
| Итраконазол | Ішке | В |
| Каспофунгин | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Микофунгин | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Флуконазол | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | С |
| Анидулафунгин | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Позаконазол | Ішке | В |
| Вирусқа қарсы дәрілік заттар | Ацикловир | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | А |
| Ганцикловир | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Валганцикловир | Ішке |  |
| Қанның ұю жүйесіне әсер ететін дәрілік заттар | Гепарин | Көктамыр ішілік  Тері астына енгізу | С |
| Аминокапронды қышқыл | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Гемостатикалық губка | Жергілікті | С |
| Надропарин | Тері астына енгізу | С |
| Эноксапарин | Тері астына енгізу | С |
| Антиингибиторлық коагулянтты кешен | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Басқа дәрілік заттар | Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин | Жергілікті қолдану | D |
| Адамның қалыпты иммуноглобулині [IgG+IgA+IgM] | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Омепразол | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | А |
| Фамотидин | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Амброксол | Ішке |  |
| Амлодипин | Ішке | В |
| Дротаверин | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке |  |
| Каптоприл | Ішке | В |
| Лизиноприл | Ішке | В |
| Лактулоза | Ішке | В |
| Спиронолактон | Ішке | В |
| Повидон – йод | Сыртқы қолдану | - |
| Тобрамицин | Көктамыр ішіне енгізу | - |
| Торасемид | Ішке | - |
| Фолий қышқылы | Ішке | - |
| Фуросемид | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | А |
| Хлоргексидин | Сыртқы қолдану | - |

**5.4 Хирургиялық араласу**

Жеке көрсеткіштер бойынша

**5.5 Әрі қарай жүргізу** 3.4-тармақты қараңыз

**5.6 Емдеу тиімділігінің көрсеткіштері** 3.5-тармақты қараңыз

**6. ХАТТАМАНЫҢ ҰЙЫМДАСТЫРУШЫЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ:**

**6.1 Біліктілік деректері көрсетілген хаттама әзірлеушілердің тізімі:**

Кемайкин В.М, м.ғ.к., жоғары біліктілік санатты дәрігер, онкогематология және СКТ орталығының басшысы, «Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС

Жүніс Г.Қ. онкогематология және СКТ орталығының гематолог дәрігері, «Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС

Сарина С.Т. онкогематология және СКТ орталығының гематолог дәрігері, «Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС.

**6.2 Мүдделер қақтығысының болмауын көрсету:** жоқ

**6.3 Рецензенттер:**

**6.4 Хаттаманы қайта қарау шарттарын көрсету:**

хаттама жарияланғаннан кейін және ол күшіне енген күннен бастап 5 жылдан кейін немесе дәлелділік деңгейі бар жаңа әдістер болған кезде оны қайта қарау.

* 1. **Пайдаланылған әдебиеттер тізімі**

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of nоn-Ноdgkin's lymphoma. The Non-Hodgкin's Lymphoma Classification Proјect Blood 1997; 89:3909-3918.
2. Vose J. Armitagе J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings аnd clinical outcome J Clinical Oncology 2008; 26:4124-4130
3. Bradford RT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. Blood 20093113: 5064-5073
4. M.R Nasr., Anamarija M.Perry., P.Skrabek. Клиницистерге арналған лимфа түйіндерінің патологиясы; Ю.А Криволаповтың редакциясымен ағылшыннан аударма – Практикалық медицина, 2020, 156-185 б.
5. Тумян Г.С et.al Нодаьды Т-жасушалық лимфомаларды диагностикалау және емдеу бойынша федералдық клиникалық ұсыныстар, НОДГО 2020
6. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of the T-cell phenotype in aggressive non-Нodgkin's lymphomas. Blood 1998; 92: 76-82.
7. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Annals of Oncology 2004; 15: 1467-1475
8. Weisenburger JD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma without further specification: a 340-case report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2011; 117: 3402-3408
9. Демина Е.А et.al Лимфомаларды диагностикалаудың жалпы принциптері. Қатерлі лимфопролиферативті ауруларды диагностикалау және емдеу бойынша ресейлік клиникалық ұсыныстар және т.б. И.В. Поддубная, А.Г. Савченконың редакциясымен. 2018;
10. Swerdlow S, Саmро E, Pileni SA, et al The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127: 2375-2390.
11. Cheson B.D, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clinical Oncology 2014;
12. The internatioпаl Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin’s lymphoma. New England journal., 1993,329:987-994.
13. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R. et al. Peripheral T-cell lymphoma: unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004;103:2474-2479
14. Went P., Agostinelli C., Gallamini A., et al. Marker expression in peripheral T-ce1 lymphoma: proposed clinical-pathologic prognostic score. Clinical Oncology 2006;24:2472-2479.
15. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment a multicenter, retrospective analysis. Lancet Oncology 2016; 17: 389-400.
16. [Olsen](javascript:;) E.,  [Vonderheid](javascript:;) E., et.al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood(2007) 110 (6): 1713–1722.
17. Horwitz S.M. et al. T-Cell Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021.
18. Cottereau A.S. et al. Predictive value of PET response combined with baseline metabolic tumor volume in peripheral T-Cell lymphoma patients // J. Nucl. Med. Society of Nuclear Medicine Inc., 2018. Vol. 59, № 4. P. 589–595.
19. Pellegrini C. et al. Prognostic Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma // Oncologist. Alphamed Press, 2014. Vol. 19, № 7. P. 746–750.
20. Tomita N. et al. Post-therapy 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T cell lymphoma // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2015. Vol. 94, № 3. P. 431–436.
21. Bachy, Emmanuel; Broccoli, Alessandro; Dearden, Claire; de Leval, Laurence; Gaulard, Philippe; Koch, Raphael; Morschhauser, Franck; Trümper, Lorenz; Zinzani, Pier Luigi Controversies in the Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma, HemaSphere4 (5):e461, October 2020
22. Cederleuf H. et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 178, № 5. P. 739–746.
23. Maeda Y. et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: A multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707 // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 12. P. 2097–2103.
24. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovin M, et al. Phase Il trial of dose adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. Hatatologica 2016: 101: e27-e29.
25. Horvitz S, O'Connor OA, Pro B, et.al Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON- 2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019,393: 229-246
26. Han X., Zhang W., Zhou D., et al. Autologous stem cell transplantation as frontline strategy for peripheral T-cell lymphoma: a single-center experience. J Int Med Res 2017; 45:290-302
27. G. Fossard, F. Broussais, I. Coelho, S. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers’. Annals of Oncology Volume 29, Issue 3, March 2018; p 715-723
28. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood 2010; 115: 3664–3670.
29. Jantunen E, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT, Blood 2013; 121: 2529–2532
30. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. J Clin Oncol 2012; 30: 4044-4046.
31. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK / T-cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. J Clin Oncol 2009, 27: 6027-6032.
32. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M, et al. Treatments and outcomes of patients with extranodal natural killer / T-cell lymphoma diagnosed between 2000 and 2013: A cooperative study in Japan. J Clin Oncol 2017; 35: 32-39.
33. Yamaguchi M., Suzuki R., Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type // Blood. American Society of Hematology, 2018. Vol. 131, № 23. P. 2528–2540.
34. Illidge T. et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma - Target definition and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc., 2014. Vol. 89, № 1. P. 49–58.
35. Yamaguchi M., Suzuki R., Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type // Blood. American Society of Hematology, 2018. Vol. 131, № 23. P. 2528–2540.
36. Klebaner D., Koura D., Tzachanis D., et.al. Intensive induction therapy compared with CHOP for Hepatosplenic T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020; 20:431-437 e432
37. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13: 8–14.
38. Tanase A, Schmitz N, Stein H et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia 2015; 29: 686–688.
39. Horwitz S.M. et al. Primary cutaneous lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021.
40. Velasquez WS, Cabanillas F Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood 1988; 71: 117-122.
41. Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) +/-rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. Cancer 2010: 116: 4573-4579.
42. Tixier F. Ranchon F, Iltis A, et al. Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed / refractory lymphoma patients. Hematol Oncol 2017; 35: 584-590.
43. Horwitz S, Moskowitz C Kewalramani T, et al. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed / refractory peripheral T-cell lymphomas: minimal benefit when analyzed by intent to treat (abstract). Blood 2005: 166: Abstract 2679
44. Velasquez Ws, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESНAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994,12: 1169-1176.
45. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. Ann Oncol 1998; 9: 1351-1353.
46. Connors JM, Sehn LH, Villa D, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as secondary chemotherapy in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma Blood 2013: 122-Abstract 4345.
47. Park BB, Kim WS, Suh C, et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial Ann Hematol 2015; 94: 1845-1851.
48. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory / relapsing diffuse large-cell lymphoma: A phase ll study. Eur J Natol 2008: 80: 127-132.
49. Pro B. et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma // Blood. American Society of Hematology, 2017. Vol. 130, № 25. P. 2709–2717.
50. Heidegger S. et al. Combination therapy with brentuximab vedotin and cisplatin/cytarabine in a patient with primarily refractory anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma // Onco. Targets. Ther. Dove Medical Press Ltd., 2014. Vol. 7. P. 1123–1127. 54
51. Passerini C.G. et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients // J. Natl. Cancer Inst. Oxford University Press, 2014. Vol. 106, № 2.
52. O’Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol 2011329: 1182-1189.
53. O’Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. J Clin Oncol 2015;33:2492-2499
54. Damaj G, Gressin R., et al. Results from a prospective, open-label phase II trial of Bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. J Clin Oncol 2013;31:104-110
55. [Franck M](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Morschhauser+F&cauthor_id=23731832).,, [Olivier F](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Fitoussi+O&cauthor_id=23731832).,, et al., A phase 2, multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent Lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial, Eur J Cancer 2013 Sep;49(13):2869-76.
56. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase. Blood 2018,129: 2437-2442.
57. Chan TSY, Li J, Loong F, et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety. Ann Hematol 2018.97: 193-196.
58. Evens AM, Advani R, et al Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. J Clin Oncol. 2013 Nov 10; 31(32):4132-9.
59. Olsen E A., et al Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther 2003;16:311-321.
60. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol 2010;21:860-863.
61. Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies. Update on an M.D. Anderson Cancer Center Series. Cancer 2004;100;342-349.
62. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. J Clin Oncol 2012;30:4091- 4097
63. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. Dermatol Ther 2006;19:264-271
64. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:4485-4491
65. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicenter trial. Lancet 2017;390:555-566.
66. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood 2012;119:4115-4122.
67. Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, et al. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12:238-243.
68. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol 2020;38:20-28

**Химиотерапияның негізгі сұлбалары**

**CHOP [22]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Доксорубицин** | 50 мг/м2/тәул | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылап |
| **Циклофосфамид** | 750 мг/м2/тәул | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылап |
| **Винкристин** | 1,4 мг/м2/тәул (2 мг артық емес) | 1 | Көктамыр ішілік (жиыны 2 мг артық емес) |
| **Преднизолон** | 100 мг | 1-5 | Көктамыр ішілік немесе ішке |
| **Курс 22-ші күні қайта басталады** | | | |

**CHOEP [22]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Доксорубицин** | 50 мг/м2/тәул | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылап |
| **Циклофосфамид** | 750 мг/м2/тәул | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылап |
| **Винкристин** | 1,4 мг/м2/тәул (2 мг артық емесе) | 1 | Көктамыр ішілік (жиыны 2 мг артық емес) |
| **Этопозид** | 100мг/мг2/тәул | 1-3 | Көктамыр ішілік, тамшылап |
| **Преднизолон** | 40мг/мг2/тәул | 1-5 | Көктамыр ішілік немесе ішке |
| **Курс 22-ші күні қайта басталады** | | | |

**DA-EPOCH [23,24]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Этопозид** | 50 мг/м2/тіул | 1-4 | үздіксіз 96 сағаттық инфузия |
| **Доксорубицин** | 10 мг/м2/тәул |
| **Винкристин** | 0,4 мг/м2/тәул (2мг артық емес) |
| **Циклофосфамид** | 750 мг/м2/тәул | 5 | Көктамыр ішілік, 1 сағат ішінде |
| **Преднизолон** | 60 мг/м2 | 5 | Ішке, күніне 2 рет |
| **G-КСФ** | 300 мкг | 6-15 | п/к 1рет /тәул |
| **Курс 22-ші күні қайта басталады\*** Бұл дозада 1 курс өткізіледі. Бұдан әрі этопозидтің, доксорубициннің және циклофосфамидтің дозалары курсты өткізу кезінде және одан кейін айқындалған қан көрсеткіштерінің төменгі деңгейіне байланысты алдыңғыға қатысты мынадай сұлба бойынша түзетіледі:  ·    нейтрофилдер 0,5 х 109/л жоғары, тромбоциттер 25 х 109/л жоғары –дозаны 25% көбейту; ·    1-2 өлшемде нейтрофилдер 0,5 х 109/л төмен, тромбоциттер 25 х 109/л жоғары – алдыңғы курстың дозаларын сақтау; ·    3 және одан көп өлшемдерде нейтрофилдер 0,5 х 109 төмен, тромбоциттер 25х109/л төмен – 25%-ға 25-ке дозаны азайту. | | | |

**\*** Егер нейтрофилдер деңгейі 0,8 мың/мкл жоғары болса, тромбоциттер деңгейі 100 мың/мкл-ден жоғары

**BV-CHP [25]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Брентуксимаб ведотин** | 1,8мг/кг/тәул | 1 | көктамыр ішілік инфузия 30 мин. бұрын  араластырған соң бірден тамшылау |
| **Доксорубицин** | 50мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік тамшылап немесе ағынды |
| **Циклофосфамид** | 750мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік тамшылап |
| **Преднизолон** | 100мг/тәул | 1-5 | көктамыр ішілік немесе ішке |
| **Курс 22-ші күні қайта басталады** | | | |

**CHOP/IVE/iMtx [28]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **0Д-ға CHOP** | | | |
| **Доксорубицин** | 50мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік |
| **Циклофосфамид** | 750мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік |
| **Винкристин** | 1,4мг/м2/тәул (2мг артық емес) | 1 | көктамыр ішілік |
| **Преднизолон** | 40мг/м2/ тәул | 1-5 | көктамыр ішілік |
| **21Д, 49Д, 77Д-ға IVE** | | | |
| **Ифосфамид** | 3000мг/м2/ тәул | 1-3 | көктамыр ішілік |
| **Эпирубицин** | 50мг/мг/ тәул | 1 | көктамыр ішілік |
| **Этопозид** | 200мг/м2/ тәул | 1-3 | көктамыр ішілік |
| **42Д, 70Д, 98Д-ға Метотрексаттың орташа дозасы** | | | |
| **Метотрексат** | 1500мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік |
| **IVE 2-ші және 3-ші циклынан кейін ГДЖ жинау** | | | |

**DeVIC[30]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Карбоплатин | 200мг/м2 | 1 | көктамыр ішілік тамшылап |
| Ифосфамид | 1200мг/м2 | 1-3 | көктамыр ішілік тамшылап |
| Этопозид | 67 мг/м2 | 1-3 | көктамыр ішілік тамшылап |
| Дексаметазон | 40 мг | 1-3 | көктамыр ішілік тамшылап |
| **Курс 22-ші күні қайта басталады** | | | |

**VIPD[31]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Карбоплатин | 200мг/м2 | 1 | көктамыр ішілік тамшылап |
| Ифосфамид | 1200мг/м2 | 1-3 | көктамыр ішілік тамшылап 60 мин бұрын |
| Этопозид | 100 мг/м2 | 1-3 | көктамыр ішілік тамшылап 90 мин бұрын |
| Цисплатин | 33мг/м2 | 1-3 | көктамыр ішілік тамшылап 60мин бұрын |
| Дексаметазон | 40 мг/тәул | 1-3 | көктамыр ішілік тамшылап |
| **Курс 22 күні қайта басталады 3 курсқа дейін** | | | |

**SMILE[33]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Метотрексат | 2000 мг/м2 | 1 | көктамыр ішілік тамшылап, 6 сағ ішінде |
| Ифосфамид | 1500 мг/м2 | 2-4 | көктамыр ішілік тамшылап |
| L-аспаргиназа | 6000 ХБ/м2 | 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 | көктамыр ішілік тамшылап |
| Этопозид | 100 мг/м2 | 2-4 | көктамыр ішілік тамшылап |
| Дексаметазон | 40 мг | 2-4 | көктамыр ішілік тамшылап |
| **Әрбір келесі курс нейтрофилдерді қалпына келтіргеннен кейін басталады** | | | |

**AspMetDex[33]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Метотрексат | 3000мг/м2 | 1 | көктамыр ішілік тамшылап, 6 сағ ішінде |
| L-аспаргиназа | 6000 ХБ/м2 | 2, 4, 6, 8 | көктамыр ішілік тамшылап |
| Дексаметазон | 40 мг | 2-4 | көктамыр ішілік тамшылап |
| **Курс 22 күні қайта басталады** | | | |

**ICE [37,43]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Этопозид** | 100 мг/м2 | 1-3 | көктамыр ішілік тамшылап |
| **Ифосфамид** | 5000 мг/м2 | 2 | көктамыр ішілік, 24 сағаттық инфузия + уромитексан ұқсас дозада |
| **Карбоплатин** | 400 мг/м2 | 2 | көктамыр ішілік |
| **Курс 22 күні қайта басталады** | | | |

**DHAP [40]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Дексаметазон** | 40 мг | 1-4 | көктамыр ішілік немесе ішке |
| **Цисплатин** | 100 мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік, 24 сағаттық инфузия |
| **Цитарабин** | 2000 мг/м2 | 2 | көктамыр ішілік, тамшылап, 3 сағат ішінде; күніне 2 рет |
| **Курс 22 немесе 29 тәулікте қайта басталады** | | | |

**DHAX [41]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Дексаметазон** | 40 мг/тәул | 1-4 | көктамыр ішілік немесе ішке |
| **Оксалиплатин** | 100 мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік тамшылап, 2 сағаттық инфузия |
| **Цитарабин** | 2000 мг/м2 | 2 | көктамыр ішілік, тамшылап, 3 сағат ішінде; күніне 2 рет |
| **Курс 22 немесе 29 тәулікте қайта басталады** | | | |

**ESHAP[44]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Этопозид | 40 мг/м2/тәул | 1-4 | көктамыр ішілік, тамшылап, 1 сағат ішінде |
| Метилпреднизолон | 500 мг/ тәул | 1-5 | көктамыр ішілік, тамшылап, 15 минут ішінде |
| Цисплатин | 25 мг/м2/ тәул | 1-4 | көктамыр ішілік, үздіксіз 24 сағаттық инфузия |
| Цитарабин | 2000 мг/м2/ тәул | 5 | көктамыр ішілік, тамшылап, 2 сағат ішінде |
| **Курс 22 немесе 29 тәулікте қайта басталады** | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Цисплатин | 100 мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік, тамшылап |
| Гемцитабин | 1000 мг/м2/тәул | 1,8 | көктамыр ішілік, тамшылап |
| Дексаметазон | 40 мг | 1-4 | ішке |
| **Курс 22 тәулікте қайта басталады** | | | |

**GDP[46]**

**GemOх[48]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Гемцитабин | 1000 мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік, тамшылап |
| Оксалиплатин | 100 мг/м2/тәул | 1 | көктамыр ішілік, тамшылап |
| **Курс 22 тәулікте қайта басталады** | | | |

**Брентуксимаб-ведотинмен монотерапия [49, 65]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Брентуксимаб ведотин** | 1,8мг/кг | 1 | көктамыр ішілік, тамшылап, 30 минут ішінде. Араластырған соң бірден енгізу керек |
| **Курс 22 тәулікте қайта басталады** | | | |

**Пралатрексатпен монотерапия [52]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Ескертпе** |
| **Пралатрексат** | 30мг/м2 | Көктамыр ішілік |
| 6 апта ішінде аптасына 1 рет 7 апталық циклмен. | | |
| B12 витаминін (цианокобаламин) 1000 мкг дозада бұлшықет ішіне немесе көктамыр ішіне пралатрексатпен емдеу басталғанға дейін 10 аптадан асырмай, содан кейін әрбір 8-10 апта сайын бастаған жөн.  Фолий қышқылын күніне 1-ден 1,25 мг-ға дейін ауыз арқылы қабылдауды терапия басталғаннан кейін 10 күн ішінде бастау және пралатрексаттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 30 күн бойы жалғастыру керек.  Пралатрексаттың әр дозасын қабылдағаннан кейін 24 сағаттан бастап екі күн қатарынан (барлығы 6 доза) күніне үш рет 25 мг лейковоринді ауыз арқылы қабылдауды қарастырыңыз. | | |

**Белиностатпен монотерапия [53]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Белиностат | 1000мг/м2 | 1-5 | көктамыр ішілік |
| **Курс 22 тәулікте қайта басталады** | | | |

**Бендамустинмен монотерапия [54]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Бендамустин | 120мг/м2/тәул | 1-2 | көктамыр ішілік |
| **Курс 22 тәулікте қайта басталады 6 курсқа дейін** | | | |

**Леналидомидпен монотерапия [55]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Леналидомид | 25мг | 1-21 | ішке |
| **Курс 29 тәулікте қайта басталады** | | | |
| Үлкейген лимфа түйіндерімен (> 5 см) пациенттерге ісік лизисінің алдын алу үшін стероидтерді тағайындау (мысалы, преднизон 20 мг ауыз арқылы 5-7 күн ішінде, содан кейін дозаны 5-7 күн ішінде тез төмендетеді). | | | |

**Пембролизумапен монотерапия [56]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Пембролизумаб** | 200мг | 1 | көктамыр ішілік  30 минут ішінде |
| **Курс 22 күні қайта басталады** | | | |

**Ниволумабпен монотерапия [57]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Ниволумаб** | 3 мг/кг немесе 240мг дене салмағына байланысты емес немесе 480 мг дене салмағына байланысты емес | 1 | көктамыр ішілік  60 минут ішінде |
| **Курс 15-ші күні (3 мг/кг немесе 240 мг доза үшін) немесе 29-шы күні (480 мг доза үшін) қайта басталады** | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Интерферон | 3 млн ХБ | Аптасына 3 рет | Тері астына |
| 1 млн ХБ | Аптасына 2-3 рет | Тері астына (терең лейкопения кезінде) |
| **Тиімділікті бағалау 2-3 айдан кейін жүргізіледі, емделуге жауап берілгеннен кейін жалғасады (жалпы 6-12 ай)** | | | |

**Интерферон (IFN-α) [59]**

**Флударабин [9]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Флударабин** | 25 мг/м2 | 1-5 күндері | көктамыр ішілік |
| Курс әр 4 апта сайын қайталанады (8 циклге дейін) | | | |

**Гемцитабин [60]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Гемцитабин | 1200 мг/м2 | 1, 8, 15 күндері | көктамыр ішілік |
| Курс әр 28 күн сайын қайталанады (3-6 курсқа дейін) | | | |

**Деоксикоформицин (пентостатин) [61]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Деоксикоформицин | 4-8 мг/м2/күн | 1-3 күндері | көктамыр ішілік |
| Курс әр 28 күн сайын қайталанады | | | |

**Пегилденген липосомалық доксорубицин [62]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| ПЭГ доксорубицин | 20-30 мг/м2 | 1, 14, 28 күндері | көктамыр ішілік |
| Курс әр 2-4 апта сайын қайталанады | | | |

**Ретиноидтер (13-цис-ретин қышқылы: изотретиноин) этретинат[63]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Ретиноидтер** | 1 мг/кг | Күн сайын | ішке |
| 2-3 ай | | | |

**Ромидепсин [64]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Ромидепсин** | 14мг/кг | Аптасына 1 рет (3 енгізу) | көктамыр ішілік |
| 3 апта бойы аптасына 1 рет, 4 апталық цикл | | | |

1-қосымша

**Карновский индексі/ECOG-ДДҰ шкаласы**

Онкологиялық науқастың жалпы жағдайын Карновский индексі (0-100%) немесе ECOG-ДДҰ шкаласы (0-4 балл) бойынша бағалау ұсынылады

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Карновский индексі** | **Белсенділік,%** | **ECOG-ДДҰ шкаласы** | **Ұпай** |
| Жағдайы қалыпты шағымдар жоқ | 100 | Қалыпты белсенділік | 0 |
| Қалыпты жұмысқа қабілетті, аурудың шамалы симптомдары немесе белгілері | 90 | Аурудың симптомдары бар, бірақ қалыпты жағдайға жақын | 1 |
| Күштеумен қалыпты белсенділік | 80 |
| Өздігінен қызмет етеді, қалыпты қызметке немесе белсенді жұмысқа қабілетсіз | 70 | Күндізгі уақыттың 50%-дан астамын төсекте өткізбейді, бірақ кейде демалуды қажетсінеді | 2 |
| Кейде көмекке мұқтаж, бірақ өзінің қажеттіліктерінің көп бөлігін қанағаттандыра алады | 60 |
| Айтарлықтай көмек пен күтімді қажет етеді | 50 | Күндізгі уақыттың 50%-дан астамын төсекте болуды қажетсінеді | 3 |
| Мүгедек, арнайы көмекке, оның ішінде медициналық көмекке мұқтаж | 40 |
| Ауыр мүгедектік, ауруханаға жатқызу көрсетілген, бірақ өлімге жақын емес | 30 | Өзіне қызмет ете алмайды, төсекке жатады | 4 |
| Ауыр науқас. Белсенді емдеу және ауруханаға жатқызу қажет | 20 |
| Өліп бара жатқан адам | 10 |

2-қосымша

**Лимфомалардың жіктелуі. ДДҰ 2016 жыл.**

**В-жасушалық ісіктер:**

* Созылмалы лимфолейкоз/ кіші лимфоциттерден лимфома;
* Моноклоналды В-жасушалық лимфоцитоз;
* В-пролимфоцитарлық лейкоз;
* Маргиналды аймақ жасушаларынан көкбауыр лимфомасы;
* Түкті жасушалы лейкоз;
* көкбауыр лимфомасы/лейкозы, жіктелмейтін:

- Көкбауырдың қызыл пульпасының диффузды ұсақ жасушалы В-жасушалық лимфомасы;

- Түкті жасушалық лейкоз - ұқсас нұсқа.

* Лимфоплазмоцитарлық лимфома

- Вальденстрем макроглобулинемиясы

* Белгісіз генездің моноклоналды гаммапатиясы (MGUS), IgM:

- α- ауыр тізбек ауруы;

- γ- ауыр тізбек ауруы;

- μ- ауыр тізбек ауруы.

* Белгісіз генездің моноклоналды гаммапатиясы (MGUS), IgG/A:

- Плазмажасушалық миелома;

- Сүйектің солитарлық плазмоцитомасы;

- Экстрамедуллярлық миелома;

- Моноклоналды иммуноглобулиндердің жинақталу ауруы.

* Шырышты қабықпен астасқан лимфоидты тіннің маргиналды аймағының жасушаларынан экстранодальды лимфома (MALT- лимфом);
* Маргиналды аймақ жасушаларынан нодальды лимфома;
* Маргиналды аймақ жасушаларынан нодальды лимфома, педиатриялық нұсқа;
* Фолликулярлық лимфома:

- In situ фолликулярлық неоплазия;

- дуоденальды типті фолликулярлық лимфома.

* Фолликулярлық лимфома, педиатриялық нұсқа;
* IRF4-пен ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* Бастапқы тері центрофолликулярлық лимфома;
* Мантия жасушаларынан лимфома:

- In situ мантия жасушаларынан неоплазия;

* Диффузды ірі жасушалы В-жасушалық лимфома, NOS:

- GCB-типі (ағыл. germinal center B-cell-like);

- ABC-типі (ағыл. activated B-cell-like).

* В-жасушалық лимфома, T-жасушаларына/гистиоциттерге бай;
* Орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) бастапқы ДВККЛ;
* Аяқ-қолдардың зақымдануымен бастапқы тері диффузды ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* EBV1+ DLBCL, NOS;
* EBV1+, тері-шырышты жара;
* ДВККЛ, созылмалы қабынумен байланысты;
* Лимфоматоидты гранулематоз;
* Бастапқы медиастинальді (тимикалық) ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* Тамырішілік ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* ALK + ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* Плазмобластты лимфома;
* Бастапқы экссудативтік лимфома;
* HHV81 DLBCL, NOS\*;
* Беркит лимфомасы;
* 11q абберациясымен Беркит тәрізді лимфома;
* MYC және BCL2 және /немесе BCL6 мутацияларымен қатерліктің жоғары сатылы В-жасушалық лимфомасы;
* Қатерліктің жоғары сатылы В-жасушалық лимфомасы, NOS;
* В-жасушалық лимфома, жіктелмейтін, белгілерімен, диффузды ірі жасушалы В-жасушалық лимфома мен Ходжкин лимфомасы арасындағы аралық;

**Т/ NK- жасушалық ісіктер:**

* Т- жасушалық пролимфоцитарлық лейкоз;
* Т- жасушалық гранулярлық лимфоцитарлық лейкоз;
* Созылмалы лимфопролиферативті NK- жасушалық ауру;
* Агрессивті NK- жасушалық лейкоз;
* Балаларда жүйелік EBV Т-жасушалық лимфома;
* Гидроаоспенновидті ұқсас лимфома;
* Ересектерде Т-жасушалық лимфома/лейкоз;
* Экстранодальды NK/ T- жасушалық лимфома, мұрын типі;
* Энтеропатиямен астасқан Т-жасушалық лимфома;
* Мономорфлы эпителиотропты ішек Т-лимфомасы;
* АІЖ индологиялық Т-жасушалық лимфопролиферативтік аурулары;
* Гепатосплениялық Т-жасушалық лимфома;
* Тері астындағы панникулит ұқсас Т-жасушалық лимфома;
* Саңырауқұлақ микозы;
* Сезари синдромы;
* Бастапқы тері CD30- позитивті Т- жасушалық лимфомалар;
* Лимфоматоидты папуллез;
* Бастапқы тері анапластикалық ірі жасушалы лимфома;
* Бастапқы тері γδ Т- жасушалық лимфома;
* Бастапқы тері CD8+ агрессивті эпидермотропты цитоуытты Т- жасушалық лимфома;
* Бастапқы тері CD8+ Т- жасушалық лимфома
* Бастапқы тері перифериялық CD8+ Т- жасушалық лимфома
* Бастапқы тері CD4+ ұсақ/орта жасушалы Т- жасушалық лимфома;
* Перифериялық Т- жасушалық лимфома, анықталмаған;
* Ангиоиммунобластық Т- жасушалық лимфома;
* Фолликулярлық Т- жасушалық лимфома;
* Нодальды перифериялық Т- жасушалық лимфома TFH фенотипімен;
* Анапластикалық ірі жасушалы лимфома, ALK- позитивті;
* Анапластикалық ірі жасушалы лимфома, ALK- негативті;
* Кеуде импланты-астасқан анапластикалық ірі жасушалық лимфома;

**Ходжкин лимфомасы:**

* Нодулярлық Ходжкин лимфомасының лимфоидты басымдылық;
* Классикалық Ходжкин лимфомасы;
* Ходжкин лимфомасы, нодулярлық склероз нұсқасы;
* Ходжкин лимфомасы, лимфоциттерге бай нұсқасы;
* Ходжкин лимфомасы, аралас жасушалық нұсқа;
* Ходжкин лимфомасы, лимфоидты сарқылу нұсқасы.

**Трансплантациядан кейінгі лимфопролиферативтік аурулар (PTLD):**

* Плазматикалық гиперплазия (PTLD);
* Инфекциялық мононуклеоз (PTLD);
* Қоңыр қызыл фолликулярлық гиперплазия;
* Полиморфтық PTLD;
* Мономорфтық PTLD (B- и T-/NK-жасушалы типтер)
* Классикалық Ходжкин лимфомасы (PTLD).

**Гистиоциттік және дендриттік жасушалардың ісіктері:**

* Гистиоциттік саркома;
* Лангергас жасушаларынан гистиоцитоз;
* Лангергас жасушаларынан саркома;
* Дендриттік жасушалардың анықталмаған ісігі;
* Дендриттік жасушалардан саркома;
* Фолликулярлық дендриттік жасушалардың саркомасы;
* Ретикулярлық фибробластикалық жасушалардан ісік;
* Шашыраңқы жастық ксантогранулома;
* Эрдгейма-Честер ауруы

3-қосымша

**Ann Arbor лимфомаларының жіктелуі, Cotswold модификациясы**

|  |  |
| --- | --- |
| I саты | * Бір лимфа аймағының немесе құрылымның зақымдануы\* * Бір сегмент шегінде бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің ошақталған зақымдануы |
| II саты | * Диафрагманың бір жағы бойынша екі немесе одан да көп\*\* лимфа аймағының зақымдануы * Бір сегмент шегінде бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің және оның аймақтық лимфа түйіндерінің диафрагманың сол жағындағы басқа лимфа аймақтарына зақым келтірумен немесе онсыз ошақталған зақымдануы |
| III саты | * Диафрагманың екі жағындағы лимфа түйіндерінің немесе құрылымдардың зақымдануы\*\*\* * Бір сегмент шегінде бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің және оның аймақтық лимфа түйіндерінің диафрагманың екі жағындағы басқа лимфа аймақтарының зақымдануымен ошақталған зақымдануы |
| IV саты | * Бір немесе бірнеше экстралимфатикалық ағзалардың лимфа түйіндеріне зақым келтірумен немесе онсыз диссеминацияланған (көп фокустық) зақымдануы * Алшақтағы (аймақтық емес) лимфа түйіндерінің зақымдануымен экстралимфатикалық ағзаның оқшауланған зақымдануы * Бауырдың және/немесе сүйек кемігінің зақымдануы |
| Барлық сатылар үшін | |
| А | * В-сатыдағы белгілердің болмауы |
| В\*\*\*\* | Бір немесе одан да көп мынадай симптомдар:   * қабыну белгілері жоқ кемінде үш күн қатарынан 38°C-тан жоғары қызба * түнгі ағыл-тегіл тері ағыны * соңғы 6 айда дене салмағының 10%-ын жоғалту |
| E | * Ошақталған экстранодальды зақымдану (I-III сатыларда) |
| S | * Көкбауырдың зақымдануы (I-III сатыларда) |
| Х | * Массивті (bulky) ісікті зақымдану – диаметрі 10 см-ден астам ошақ немесе медиастинальды-торакальды индекс\*\*\*\*\* 1/3-ден астам |

\*Лимфа құрылымына лимфа түйіндері, көкбауыр, айыр безі, Валдейер сақинасы, құрт тәрізді өскін, пейер бүртіктері кіреді

\*\* Екінші кезең үшін Ходжкин лимфомасында зақымдалған лимфа аймақтарының санын араб цифрімен қосымша көрсету қажет (мысалы, II4 сатысы)

\*\*\* III1 сатысын, жоғарғы абдоминальді лимфа түйіндерінің зақымдануымен (бауыр, көкбауыр, құрсақ л/т қақпалары) және III2 сатысын іш қуысындағы лимфа түйіндерінің зақымдануымен ажырату ұсынылады

\*\*\*\* Тері қышуы интоксикация симптомдарынан шығарылған

\*\*\*\*\* Медиастинальды-торакальды индекс - ортаңғы көлеңке енінің ең кең жердегі кеуде диаметріне қатынасы - стандартты түзу рентгенограммаларда Th5-6 деңгейінде

4-қосымша

**НХЛ кезінде жауапты бағалау үшін LUGANO критерийлері**

ПЭТ контрасты күшейтумен және КТ-мен жүргізілуі тиіс (бір уақытта немесе жеке-жеке жүргізуге болады)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Жауап** | **Оқшаулау (ағзалар мен жүйелердің зақымдануы)** | **ПЭТ КТ (метаболикалық жауап)** | **КТ (радиологиялық жауап)d** |
|  | Лимфа түйіндері және экстралимфатикалық зақымданулар | Deauville шкаласы бойынша 1,2 немесе 3\* ұпай, қалдықты/сыз массамен | Аталған барлық критерийлер:  Лимфа түйіндері / нодальды массалар ≤1.5 см-ге дейін регрессиялануы керек  экстралимфатикалық зақымданусыз |
| **Толық жауап** | Өлшенбейтін ошақтар | қолданылмайды | жоқ |
|  |  |  |
| Ішкі ағзалар мөлшерінің ұлғаюы | қолданылмайды | Қалыпты мөлшерге дейін азайту |
|
| Жаңа ошақтар | анықталмады | анықталмады |
| Сүйек кемігі | Фтордезоксиглюкозаның миға жиналуы үшін деректер жоқ | Морфологиясы бойынша қалыпты; күмәнді нәтижеде - ағынды цитометрия және теріс ИГХ |
|
|
| Лимфа түйіндері және экстралимфатикалық зақымданулар | Дебюттегі нәтижемен салыстырғанда FDG аз жинақталатын Deauville шкаласы бойынша 4 немесе 5 ұпай. Зақымданудың немесе прогрессияның жаңа ошақтары жоқ.  Аралық қайта сатылауда бұл мәліметтер аурудың емделуге реакциясын көрсетеді.  Емдеудің соңында бұл нәтижелер қалдық ауруды көрсетуі мүмкін. | Аталған арлық критерийлер:  - лимфа түйіндерінің және экстралимфатикалық зақымданулардың мөлшерін ≥ 50%-ға азайту;  - кішкентай мөлшеріне (шамамен 5х5 мм) байланысты зақымдану дәрежесін КТ-да бағалау мүмкін болмаған кезде;  - зақымның толық болмауы, 0х0 мм;  - түйіндер үшін >5 мм х 5 мм, бірақ қалыптыдан аз (есептеу үшін нақты өлшеуді қолдану ұсынылады); |
|
|
|
|
|  |
| **Ішінара жауап** | Өлшенбейтін ошақтар | қолданылмайды | жоқ / қалыпты, регрессияланған, бірақ ұлғаю жоқ |
|  |
|  |  |  |
| Ішкі ағзалар мөлшерінің ұлғаюы | қолданылмайды | Көкбауыр мөлшерінің ұзындығы 50%-ға азаюы (бірақ норманың мөлшеріне жетпеген) |
|  |
|  |  |
| Жаңа ошақтар | анықталмады | анықталмады |
| Сүйек кемігі | FDG қалдық сіңуі қалыпты сүйек кемігіндегі сіңуден жоғары, бірақ бастапқы деңгеймен салыстырғанда төмендеген (диффузды сіңіру химиотерапиядан кейін реактивті өзгерістермен біріктіріледі). Егер жауап аясында сүйек кемігінде тұрақты ошақтық өзгерістер болса, биопсиямен жауапты одан әрі бағалауды немесе сканерлеу аралығын қарастыру. | қолданылмайды |
|
|

aКөптеген пациенттерде Deauville шкаласы бойынша 3 ұпай стандартты терапия кезінде, әсіресе аралық қайта сатылауда жақсы болжамды көрсетеді. Алайда, химиопрепараттар дозаларының деэскалациясы зерттелген ПЭТ қатысатын сынақтарда Deauville шкаласы бойынша 3 ұпай жауабы сәйкессіз жауап ретінде бағаланды (сәйкессіз емдеуді болдырмау үшін).

**НХЛ кезінде жауапты бағалау үшін LUGANO критерийлері**

ПЭТ контрастты күшейтумен және КТ-мен жүргізілуі керек (бір уақытта немесе жеке-жеке жүргізуге болады)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Жауап** | **Оқшаулау (ағзалар мен жүйелердің зақымдануы)** | **ПЭТ КТ (метаболикалық жауап)** | **КТ (радиологиялық жауап)d** |  |
| **Жауап жоқ немесе ауруды тұрақтандыру** | Мақсатты түйіндер және түйін массалары  Экстралимфатикалық зақымданулар | Аралық зерттеуде немесе емдеу соңында бастапқы деңгейден FDG сіңірілуінде қандай да бір елеулі өзгерістерсіз нәтижесі 4 немесе 5b ұпай. Жаңа ошақтар жоқ немесе прогрессия белгілері жоқ | Лимфа түйіндерінің және экстралимфатикалық зақымданулардың мөлшерін 50%-дан кем азайту; аурудың прогрессиясына тиісті критерийлер жоқ |  |
|  |  |
|  |  |
| Өлшенбейтін ошақтар | қолданылмайды | Ешқандай ұлғаю жоқ |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |  |
| Ішкі ағзалар мөлшерінің ұлғаюы | қолданылмайды | Ешқандай ұлғаю жоқ |  |
|  |  |
|  | Жаңа ошақтар | анықталмаған | анықталмаған |  |
|  | Сүйек кемігі | Дебюттегі мәндермен салыстырғанда өзгеріс жоқ. | қолданылмайды |  |
|  | Мақсатты түйіндер және түйін массалары  Экстралимфатикалық зақымданулар | Бастапқы мәннен сіңу қарқындылығының артуымен және/немесе аралық зерттеуде немесе емдеу соңында жаңа FDG жинақталатын фокустармен Deauville шкаласы бойынша нәтижесі 4 немесе 5b ұпай. | Төменде көрсетілгендердің кем дегенде біреуі талап етіледі:  PPD прогрессия:  жеке түйін/зақымдану қалыпты емес болуы керек:  LDi>1.5 см және  минималдыдан PPD салыстырғанда> 50%-ға ұлғаюы  минималдыдан Ldi немесе SDi ұлғаюы  0,5 см зақымдану үшін <2 см   1. см зақымдану үшін >2 см   Спленомегалия: көкбауырдың ұзындығы бастапқы мәннен> 50%-ға ұлғаю керек. Егер бұл бастапқы спленомегалия болмаса, онда ұзындығы бастапқы мәндерден кемінде 2 см артуы керек.  Жаңа немесе қайталанатын спленомегалия |  |
|  |  |
|  |
|  |
| **Аурудың өршуі** |  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |  |
| Өлшенбейтін ошақтар | анықталмаған | Жаңа ошақтар немесе бастапқы бар өлшенбейтін ошақтардың айқын өршуі |  |
|  |  |
|  |  |
| Жаңа ошақтар | Жаңа FDG - басқа этиологияға емес, лимфомаға сәйкес жинақталған фокустар (мысалы, инфекция, қабыну). Егер жаңа ошақтардың этиологиясына қатысты белгісіздік болса, онда биопсия немесе сканерлеу аралығын қайта қарау қажет. | Бастапқы ошақтардың одан әрі өсуі  Жаңа түйін> 1,5 см кез-келген осьте  Кез келген осьте > 1,0 см өлшеміндегі жаңа экстранодальды зақымдану; егер <1,0 см кез келген ось болса, онда оның этиологиясы лимфомаға дәл жатқызылуы тиіс.  Лимфомамен байланысты кез-келген мөлшердегі бағаланатын ауру. |  |
|  |
|  |
|  |
|  |  |
|  |
|  |  |  |  |
|  | Сүйек кемігі | Жаңа немесе қайталанатын, FDG-жинақталған фокустар | Жаңа немесе қайталанатын ошақтар |  |
|  |  |

SPD - көптеген зақымданулар үшін перпендикуляр диаметрлер көбейтіндісінің қосындысы

LDi - зақымданудың ең ұзын көлденең диаметрі

SDi - қысқа ось LDI-ге перпендикуляр

PPD - LDI және перпендикуляр диаметрлі крест көбейтіндісі

5-қосымша

**Deauville шкаласы бойынша жүргізілген емнің тиімділігін бағалау**



6-қосымша

**ЛПА үшін тиімділікті бағалаудың жалпы қабылданған критерийлеріне сәйкес жауапты бағалау**

|  |  |
| --- | --- |
| Толық ремиссия (ТР): | 1. Аурудың барлық көріністерінің, оның ішінде диагностиканың зертханалық және сәулелік әдістерінің көмегімен анықталатындардың, сондай-ақ егер олар емдеу басталғанға дейін орын алған болса, клиникалық белгілердің толық жойылуы.              2.  Лимфа түйіндерінің өлшемдері:  a)        ≤ 1,5см ең үлкен диаметрі бойынша, егер емдеу басталғанға дейін лимфа түйіндерінің мөлшері 1,5 см-ден асатын болса;  b)        ≤ 1,0см ең үлкен диаметрі бойынша, егер емдеу басталғанға дейін лимфа түйіндерінің өлшемдері 1,5 -1,1 см болса;  3.                  Бауыр, көкбауыр, егер емдеу басталғанға дейін ұлғайған болса, қолмен басып байқалмайды, сәулелік әдістердің деректері бойынша оларда көлемді түзілімдер анықталмайды; 4.                  Ісік зақымдануының белгілері жоқ сүйек кемігі. Егер сүйек кемігін морфологиялық зерттеудің нәтижесі бірдей болмаса, зақымданудың болуы немесе болмауы иммуногистохимиялық жолмен анықталуы керек. Егер қол жеткізілген әсер кемінде 2 апта сақталса немесе одан әрі жақсару анықталса, ТР расталған болып саналады. |
| Сенімсіз толық ремиссия (ТРс): | 1.       Сәулелік зерттеу әдістерінің көмегімен ғана анықталатын қалдық өзгерістер (әсіресе жаппай ісік зақымданған жердегі қалдық көлемдік түзілімдерге қатысты, көбінесе көкбауыр қуысында), ісік оның ең үлкен екі диаметрінің қосындысы бойынша бастапқы өлшемдердің 75%-дан астам қысқарған жағдайда. Бұл қалдық өзгерістер 3 айдан астам уақыт ішінде ұлғаймауы тиіс.  2.       Басқа көрсеткіштер бойынша – толық ремиссия өлшемдеріне сәйкестік. |
| Ішінара ремиссия (ІР): | 11. Барлық өлшенетін ошақтардың (лимфа түйіндерінің және/немесе экстранодальдық зақымдану ошақтарының) диаметрлері сомасының кемінде 50%-ға азаюы тиіс. Егер зақымданған ошақтардың көлемі ең үлкен диаметр бойынша 3 см-ден кем болса, онда 2 ең үлкен ошақтар ең үлкен диаметр бойынша 50%-дан кем болмауы тиіс. 3 см-ден астам зақымдану ошақтары 6-дан астам болған кезде екі перпендикуляр бағытта нақты өлшеуге болатын 6 ең үлкен ошақтарды бағалау жеткілікті. Медиастиналдық және/немесе ретроперитонеалдық зақымдану ошақтары болған кезде олар өлшеу кезінде міндетті түрде ескерілуі тиіс.  2. Жаңа зақымдану ошақтарының болмауы, бұрын диагноз қойылған зақымдану ошақтарының ұлғаюы белгілерінің болмауы.              3. Сүйек кемігінің бастапқы зақымдануы жағдайында ІР анықтау үшін сүйек кемігінің статусы маңызды емес. Алайда, емдеу процесінде және/немесе аяқталғаннан кейін сүйек кемігінің зақымдануы сақталған кезде ісік жасушаларының сипаттамаларын нақтылау қажет. Емдеу аяқталғаннан кейін толық ремиссия клиникалық диагноз қойылған, бірақ сүйек кемігінің зақымдануы сақталған немесе сүйек кемігін бағалау мүмкін емес сүйек кемігінің бастапқы зақымдануы бар науқастар ішінара ремиссияға жатады. |
| Тұрақтылық (Т) | Ісік көрсеткіштері ТР немесе ІР өлшемдеріне немесе прогрессия өлшемдеріне сәйкес келмейді. |
| Рецидив (ТР кейін) немесе прогрессия (ІР немесе Т кейін) | 1. Басқа зақымдану ошақтары мөлшерінің өзгеруіне қарамастан емдеу процесінде немесе аяқталғаннан кейін ең үлкен өлшемде 1,5 см-ден астам жаңа ошақтардың (лимфа түйіндерінің ұлғаюы немесе экстранодальдық оқшаулаудың көлемді түзілімдері) пайда болуы.  2. Кем дегенде бір белгілі ошақтың ең төменгі деңгейден 25%-ға артуы. Ең үлкен өлшемде 1 см-ден аз ошақтар үшін - 1,5 см-ге дейін және одан да көп ұлғайту. |

7-қосымша

**Емдеуге жауап ISCL, EORTC және Американдық тері лимфомалары консорциумы (USCLC) ұсынған өлшемдерге сәйкес анықталады:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Тері жамылғысы** | Толық ремиссия (ТР): терінің зақымы ошақтарының 100% жоғалуы.  Ішінара ремиссия (ІР): бастапқы деңгейден терінің зақымдану ошақтарын 50% -99% шешу, Т1, Т2 немесе Т4 сатысы бар пациенттерде жаңа түйіндердің (Т3) болмауы.  Ауруды тұрақтандыру: бастапқы деңгейден терінің зақымдану ошақтарын <25%-дан <50%-ға дейін шешу, Т1, Т2 немесе Т4 сатысы бар пациенттерде жаңа түйіндердің (Т3) болмауы. Аурудың өршуі: бастапқы деңгейден тері зақымы ошақтарының ≥25% ұлғаюы; немесе Т1, Т2 немесе Т4 сатылары бар пациенттерде жаңа түйіндердің (Т3) пайда болуы; немесе жауаптың болмауы – бастапқы деңгейден ТР немесе ІР жеткен науқастарда ең төменгі деңгейден 50%-ға бөртпелердің ұлғаюы.  Рецидив: толық ремиссиядағы науқастарда тері бөртпелерінің пайда болуы. |
| **Лимфа түйіндері** | Толық ремиссия: барлық лимфа түйіндері ≤1,5 см ең үлкен диаметрде (ұзын ось) немесе гистологиялық жағынан негативті, сонымен қатар л/y N3 және ≤1,5 см ең үлкен диаметрде және > 1 см ең кіші диаметрде ≤1 см болуы керек немесе гистологиялық негативті  Ішінара ремиссия: жиынтық төмендеуі ≥50% СПР (әрбір зақымданған л/у максималды бойлық өлшем × максималды көлденең өлшем көбейтіндісінің қосындысы) және ұзын ось бойынша диаметрі >1,5 см немесе қысқа ось бойынша >1 см жаңа л/у болмауы  Ауруды тұрақтандыру: аурудың толық, ішінара ремиссиясы және өршуі үшін критерийлердің болмауы  Аурудың өршуі: бастапқы өлшемдерден ≥50% СПР жоғарылауы немесе жаңа л/у ұзын ось бойынша диаметрі >1,5 см немесе қысқа ось бойынша >1 см, немесе жауаптың болмауы: пациенттерде ІР ең жоғары әсерінің СПР-нің >50%-ға ұлғаюы  Рецидив: жаңа гистологиялық дәлелденген N3 л/у >1,5 см үлкен диаметрде пайда болуы |
| **Висцеральды ағзалар** | Толық ремиссия: физикалық тексеру кезінде ағзаның ұлғаюының болмауы және томографияда патологиялық өзгерістердің болмауы (лимфоманы болдырмау үшін емдеуден кейін пайда болған кез-келген жаңа ошақтардың биопсиясы).  Ішінара ремиссия: зақымдану көлемін (СПР) өлшеу мүмкін болған кезде ≤50% бауыр, көкбауыр немесе басқа да бастапқыда зақымданған мүшелер ошағының регрессиясы, ағзаның көлемін ұлғайтудың және жаңа ағзалардың зақымдануы болмауы.  Ауруды тұрақтандыру: толық және ішінара ремиссия мен аурудың өршуіне критерийлердің болмауы.  Аурудың өршуі: >50% ағзаның ұлғаюы, немесе жаңа ағзаның зақымдануы, немесе жауап болмауы: ішінара ремиссиядағы пациенттерде максималды әсерден СПР-дің>50%-ға жоғарылауы  Рецидив: толық ремиссиясы бар пациенттерде жаңа ағзаны зақымдау |
| **Перифериялық қан** | Толық ремиссия: В0  Ішінара ремиссия: B2 ауру сатысы бар науқастарда - қан зақымдануының сандық параметрлерінің төмендеуі >бастапқы деңгейден 50%  Ауруды тұрақтандыру: толық және ішінара ремиссия мен аурудың өршуіне критерийлердің болмауы  Аурудың өршуі: B0 → B2; немесе бастапқы деңгейден >50% жоғарылуы (5000 ісік жасушалары/µL)  Рецидив: ТР = В 1 пациенттерінде қандағы ісік лимфоциттері деңгейінің жоғарылауы |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Емдеуге жалпы жауапты анықтау сұлбасы** | | | |
|  | Анықтама | Тері | Л/у   қан         ішкі ағзалар |
| **ТР** | Аурудың барлық клиникалық белгілерінің толық жойылуы | ТР | Барлық санаттар ТР-да/бүлінбеген |
| **ІР** | Өлшенетін көрсеткіштердің регрессиясы | ТР     ІР | Барлық санаттар ТР-да емес/бүлінбеген және АӨ жоқ    Барлық санаттар үшін ТP жоқ, егер кез-келген санат бастапқыда зақымдалса, олардың кем дегенде біреуі ТP немесе ІР болуы керек |
| **СБ** | ТР, ІР және АӨ-ге қол жеткізілмеді | ІР           СБ | ТР бірде-бір санатта жоқ, егер кез-келген санат бастапқыда зақымдалса, оларда ТР немесе ІР қол жеткізілген жоқ  ТР, ІР, СБ кез-келген санатта, ешқайсысында АӨ жоқ |
| **АӨ** | Аурудың өршуі | АӨ | АӨ барлық санаттарда |
| **Рецидив** | ТР-да аурудың қайталануы | Рецидив | Рецидив барлық санаттарда |

Теріге, лимфа түйіндеріне, висцеральды ағзаларға және қанға жауап критерийлерін ескеріп, емдеуге жауаптың жалпы критерийі анықталады (кестеде көрсетілген).

8-қосымша

**Сәулелік терапияға қойылатын клиникалық және техникалық талаптар**

**Клиникалық талаптар**

ХТ аяқталуы мен сәулелік емнің басталуы арасындағы оңтайлы аралық - 2-4 апта (бірақ 6 аптадан аспайды).

Сәулелік терапияны жоспарлау үшін химиотерапия басталғанға дейін аурудың сатысының сапасы өте маңызды. Клиникалық қарап-тексеру деректері бойынша зақымдану ошақтарының сипаттамасы, КТ, МРТ анатомиялық дәл орналасуын, санын, ең үлкен мөлшерін сантиметрмен, әсіресе жаппай зақымдану аймағын, ұзақтығын қоса алғанда, зақымдану аймағының 3 өлшемін көрсетуді қамтуы тиіс. Көкірек қуысының зақымдануын сипаттау кезінде тікелей рентген арқылы медиастинальды-торакальды индексті (MTИ) анықтау қажет. Типсіз орналасқан зақымданған лимфа түйіндері үшін оларды сипаттаудан басқа олардың координаттарын көрсету қажет (оңай анықталатын анатомиялық бағдарлардан көлденең және тігінен сантиметрмен арақашықтықты). Жоғарыда аталған барлық ақпаратты фронтальды проекцияда адам денесінің анатомиялық сұлбасында графикалық түрде бейнелеу ұсынылады.

ХТ басталғанға дейін бастапқы зақымдану көлемі туралы толық ақпарат болған кезде гематолог-онкологтар мен радиологтардың бірлескен консультациясы ұсынылады. Күмәнді немесе ықтимал зақымдану аймақтары ерекше бөлінуі керек, оларға қатысты емдеу тактикасы алдын-ала келісіліп, ХТ аяқталғаннан кейін қайта талқылануы керек. До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов.

Барлық көкет асты зақымданулар кезінде көкбауырды сәулелендіру жоспарланған жағдайда бүйрек функциясын радиоизотоптық зерттеу ұсынылады. Егер жалғыз сол жақ бүйрек болса немесе оң жақ бүйрек функциясының едәуір бұзылысы болса, спленэктомияның тиімділігі оның сәулеленуіне балама ретінде талқылануы керек.

**Техникалық талаптар**

Сәулелік терапияны жүргізу үшін Со60 гамма-сәулеленуін, 6 МЭВ 18 МЭВ (18 МЭВ нысананың терең орналасуы жағдайында, алдыңғы-артқы өлшемдердің үлкен мәндерінде пайдаланылады) энергиясымен фотонды сәулеленуді және пайдалануға болады. Әр түрлі энергиялардың электронды сәулеленуін үстірт орналасқан лимфа түйіндерін емдеу үшін қолдануға болады.

СТ дозасын есептеу салыстырмалы нүктелер мен жиынтық дозалар көрсетілген МКРЕ-50-62 сәйкес жүргізілуі тиіс. Бір реттік ошақтық доза 1,8-2,0 Гр аспауы тиіс, емдеу күн сайын аптасына 5 рет жүргізіледі. Жұма күні СT басталуын және дүйсенбі күні СT курсының аяқталуын болдырмау керек.

Радиологиялық бөлімшенің техникалық жабдықталуына байланысты сәулелік терапияның әртүрлі әдістерін қолдануға болады: қалыпты тіндерге сәулелік әсерді азайтатын бірнеше фигуралық өрістермен емдеуден бастап (қайта немесе сәулеленуді болдырмау үшін сәулеленудің іргелес өрістерін нақты қондыруды қажет етеді) жаңа конформды сәулелік терапия әдістеріне дейін (IMRT, RAPIDARC).

Емдеу кезінде науқастың жағдайын дәл өрбіту үшін бекіту құралдарын – бас тірегішті, жеке пластикалық маскаларды, аяқтарға арналған тіректерді пайдалану қажет. Шап және сан лимфа түйіндерінен басқа барлық зақымданған аймақтар сәулеленген кезде қарсылас алдыңғы-артқы фигуралық өрістер пайдаланылады (олар қорғаныс блоктарының немесе үдеткіш диафрагмасының көп жапырақшалы коллиматорларының көмегімен қалыптасады).

Лимфа түйіндерінің жекелеген топтарын қосымша сәулелендіру кезінде сау тіндердің сәулелік зақымдануын азайтатын өрістердің кез келген орналасуы мүмкін. Қалдық көлемді ісіктердің СТ кезінде сәулеленуді көлемді жоспарлау, тангенциалдық өрістермен сәулелену әдістемесін қолдану, компенсаторлық сыналарды, конформдық сәулелік терапия әдістерін (3D CRT) пайдалану ұсынылады.

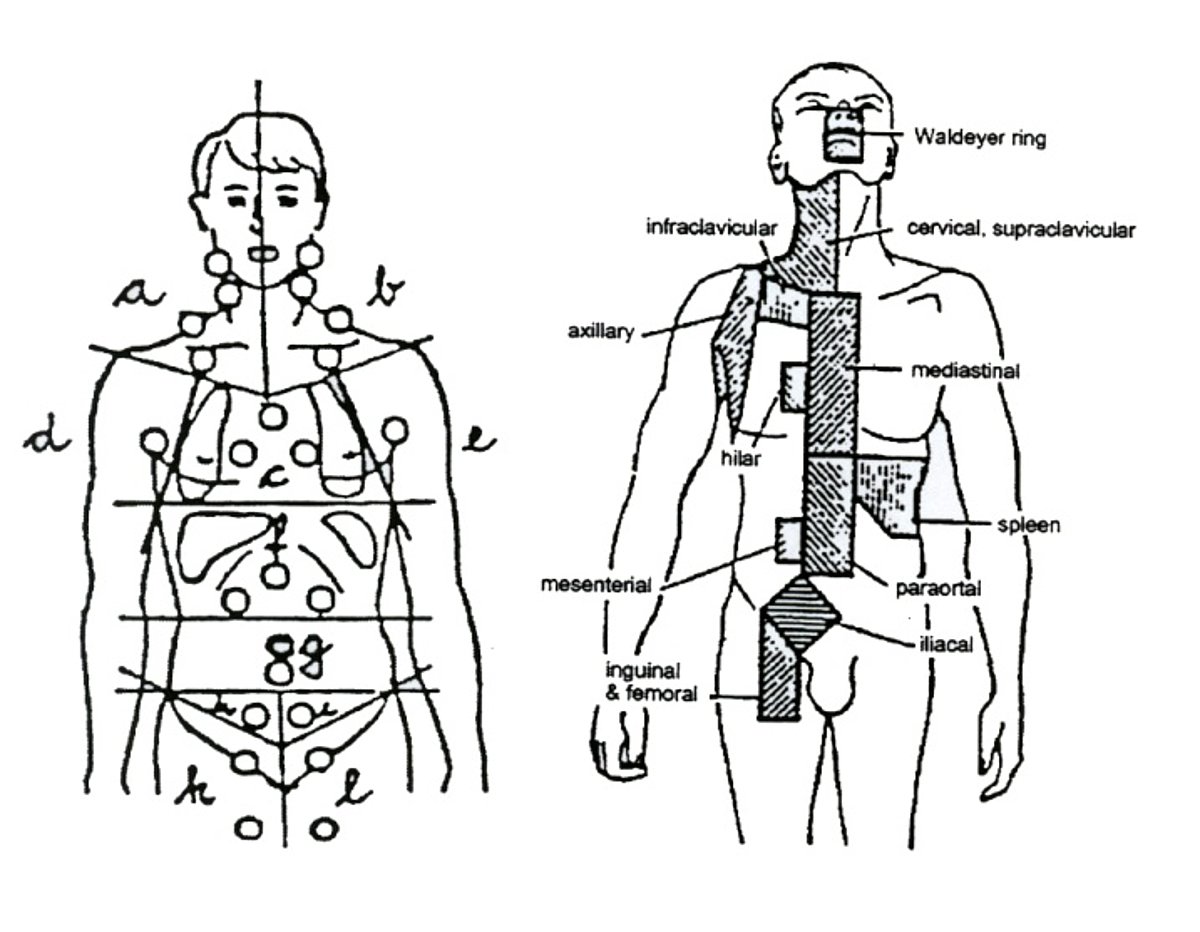
Вальдейер сақинасының лимфоидты тіндері зақымданған жағдайда сәулелендіру екі жақтан қарсылас өрістен жүргізіледі (ауыз қуысын алдын ала санациялау, қорғаныс ағаш бездерін пайдалану қажет).

Әрбір емдеу алаңы симулятордың көмегімен рентген суреттерімен немесе үдеткіштегі бейнені бақылау жүйесімен расталуы тиіс.

**Сәулелену көлемі**

Сәулеленудің барабар көлемін таңдау үшін зақымдану аймақтары мен тұстарын анықтау туралы есте сақтау қажет. 2001 жылы Ходжкин лимфомасы бойынша V халықаралық симпозиумда «аймақ» терминімен Ann Arbor жіктемесіне сәйкес ауру сатысы белгіленетін анатомиялық аймақтар белгіленетіні нақтыланды. «Тұс» термині неғұрлым кең ұғым, тұс бір немесе бірнеше аймақты қамтуы мүмкін. Сонымен, бір тұсқа мойын, бұғана үсті және бұғана асты лимфа түйіндері бір жақтан енгізілді. Сондай-ақ, бір тұсқа медиастинальды лимфа түйіндері мен өкпе тамырларының лимфа түйіндері біріктірілген, іш қуысының «жоғарғы қабатының» лимфа түйіндері (бауыр қақпасы, көкбауыр қақпасы және шажырқай тамыры) бір тұс болып саналады және бір тұс - іш қуысының «төменгі қабатының» лимфа түйіндері - параортальды және мезентериалды (1-сурет).

**1-сурет. Лимфомалардың зақымдану тұстары мен аймақтары**



9-қосымша

**Тромботикалық және тромбоэмболиялық асқынулардың қауіп факторлары және алдын-алу**

Талидомид немесе леналидомид қабылдаған пациенттерде тромботикалық және тромбоэмболиялық асқынулардың қауіп факторлары және алдын алу

|  |  |
| --- | --- |
| **Қауіп факторлары** | **Ұсынылатын әрекеттер** |
| Жеке қауіп факторлары   * Семіздік (ИМТ 30 кг/м2 астам); * Алдыңғы тромботикалық оқиғалар; * Орталық веноздық катетер немесе жасанды ырғақ жүргізушісі; * Байланысқан аурулар мен жағдайлар: ССС аурулары, созылмалы бүйрек ауруы, диабет, жіті инфекциялар, иммобилизация; * Хирургиялық араласу: жалпы хирургия, жарақат, кез келген анестезия; * Эритропоэтинді қолдану; * Тромбофилия. | * Қауіп факторлары жоқ немесе бір қауіп факторы (жеке немесе лимфопролиферативті аурумен байланысты):   Ацетилсалицил қышқылы 80-325 мг тәулігіне 1 рет;   * 2 және одан да көп жеке немесе лимфопролиферативті аурумен байланысты қауіп факторлары:   - төмен молекулярлық гепарин (эноксапариннің эквиваленті 40 мг тәулігіне 1 рет);  немесе   * - варфариннің толық дозасы (ХНҚ нысаналы мақсаты 2-3) |
| Лимфопролиферативті аурумен байланысты қауіп факторлары:   * Лимфоманың, миеломаның болуы, әсіресе үлкен инициалды ісік массасымен; * Қанның жоғары тұтқырлығы. |
| Емдеумен байланысты факторлар:  Талидомидтің немесе леналидомидтің үйлесімі:   * Дексаметазонның жоғары дозаларымен (айына 480 мг астам); * Доксорубицинмен; * Полихимиотерапиямен. | * төмен молекулярлық гепарин (эноксапариннің эквиваленті 40 мг тәулігіне 1 рет);   немесе   * варфариннің толық дозасы (ХНҚ нысаналы мақсаты 2-3). |

10-қосымша

**Химиотерапиямен байланысқан тромбоэмболиялық асқынулардың болжамды моделі**

**KhoranaА.А. және басқалар**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пациенттің сипаттамасы** | | **Ұпай** |
| Верификацияланған лимфома | | 1 |
| Химиотерапия басталғанға дейін тромбоциттер саны 350 мың/мкл және одан жоғары | | 1 |
| Гемоглобин деңгейі 100 г/л-ден төмен немесе эритропоэтиндерді пайдалану | | 1 |
| Химиотерапия басталғанға дейін лейкоциттердің деңгейі 11 мың/мкл-ден жоғары | | 1 |
| ИМТ 35 кг/м2 жоғары | | 1 |
| Ұпайлардың жалпы саны | Тәуекел санаты | Симптомдық тромбоэмболия қаупі |
| 0 | төмен | 0,8-3% |
| 1, 2 | аралық | 1,8-8,4% |
| 3 және одан көп | жоғары | 7,1-41% |

**Онкологиялық науқастарда веналық тромбоздар мен тромбоэмболиялардың алдын алу және емдеу бойынша American Society of Clinical Oncology ұсыныстары\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Мақсат | Препарат | Сұлба1 |
| *Профилактика* | | |
| Хирургиялық немесе терапиялық бейіндегі3 емдеуге жатқызылған онкологиялық науқастар | Фракцияланбаған гепарин | 5000 бірл. әрбір 8 сағатта2 |
|  | Далтепарин | 5000 ХБ/тәул |
|  | Эноксапарин | 40 мг/тәул |
|  | Фондапаринукс4 | 2,5 мг/тәул |
| *ТВ және ТЭЛА емдеу* | | |
| Бастауыш5 | Далтепарин4 | 100 ХБ/кг әрбір 12 сағатта |
|  |  | 200 ХБ/кг/тәул7 |
|  | Эноксапарин6 | 1 мг/кг әрбір 12 сағатта |
|  |  | 1,5 мг/кг/тәул6 |
|  | Гепарин | 80 бірл./кг көктамыр ішілік ағынды, кейін 18 бірл./кг/сағ көктамыр ішілік (енгізу жылдамдығы БІТУ ескере отырып түзетіледі\*\*) |
|  | Фондапаринукс6 | < 50 кг — 5 мг/ тәул |
|  |  | 50–100 кг — 7,5 мг/ тәул |
|  |  | > 100 кг —10 мг/ тәул |
|  | Тинзапарин | 175 ХБ/кг/ тәул |
| Ұзақ мерзімді 3 | Далтепарин | 200 ХБ/кг/ тәул 1 ай ішінде, кейін 150 ХБ/кг/ тәул |
|  | Варфарин | 5–10 мг/сут ішке, доза ХНҚ 2-3 болатындай түзетіледі |
| \*ЕСКЕРТПЕ. Антикоагулянттық терапияның жалпы ұзақтығы жағдайдың ерекшеліктеріне байланысты. Белсенді қатерлі процесі бар науқастар әдетте кем дегенде 6 айға созылатын терапияны қажет етеді.  Антикоагулянттарды тағайындауға қатысты қарсы көрсетілімдер мыналарды қамтиды:   * + - тоқтатылмайтын қан кету;     - бассүйек ішіне қан құйылудың жіті сатысы;     - аорта аневризмасы немесе ми тамырларының аневризмасы;     - бактериальды эндокардит;     - перикардит;     - асқазан немесе АІЖ басқа бөлімдерінің жарасы асқынуы;     - ауыр, қатерлі артериялық гипертензия немесе дұрыс емделмеген гипертензия;     - ауыр бас жарақаты;     - жүктілік (варфарин);     - гепаринді тромбоцитопения (гепарин, фракцияланбаған және төмен молекулалық);     - эпидуральді катетер енгізу.   Қысқартулар: БІТУ - белсенді ішінара тромбопластин уақыты; ХНҚ - халықаралық нормаланған қатынас.  1Егер арнайы көрсетілімдер болмаса, барлық дозалар тері астына енгізіледі.  2 Сондай-ақ, әр 12 сағат сайын 5000 ХБ енгізу қолданылады, бірақ бұл режим аз тиімді болып көрінеді.  3 Ұзақтығы емдеуге жатқызу мерзіміне немесе амбулаториялық емдеуге көшкенге дейінгі уақытқа тең.  4 FDA АҚШ бұл мақсатты қолдануды мақұлдамады.  5 Ең аз мерзім-5-7 күн; варфаринге көшу, егер ХНҚ рұқсат етілген шектерде қатарынан 2 күн болса ғана мүмкін болады.  6 Бүйректермен шығару үлкен рөл атқарады. Креатинин клиренсі 30 мл/мин-ден аз болған кезде препаратты тағайындау қажет емес; егер қолдану әлі де қажет болса, анти-Ха-белсенділікке бағдарлану керек.  7 Әдетте, БІТУ бақылау мәнінен асатын 1,5–2,5 есе көп қолданылады. 0,3–0,7 ХБ/мл гепарин деңгейіне сәйкес келетін БІТУ терапиялық диапазонын анықтаудың ең жақсы әдісі — Хa факторы деңгейінің хромогендік анықтамасы. | | |

11-қосымша

**Ісік лизисінің синдромы**

Ісік жасушалары бұзылған кезде тек бүйректермен шығарылатын бес негізгі субстанция пайда болады: пуриннің ыдырау өнімдері→ксантин, гипоксантин және несеп қышқылы; калий; фосфат.

Аллопуринол қан сарысуында урат түзілуін төмендетіп, ксантин мен гипоксантиннің несеп қышқылына ыдырауын ксантин оксидазасын бәсеңдету арқылы тежейді.

Ерігіштік шегінен асқан кезде ксантин, гипоксантин және несеп қышқылы бүйрек түтікшелері мен жинау түтіктерінде кристалдануы мүмкін. Фосфат кальциймен біріктіріліп, кальций фосфатын құрайды және бүйрек түтікшелерінде де, тіндердің соңғы капиллярларында да түседі, оның нәтижесі гипокальциемия, олиго/анурия және тіндік некроздар. Ксантин мен несеп қышқылының ерігіштігі сілтілік ортада қышқыл ортадана гөрі әлдеқайда жоғары, бірақ керісінше сілтілі орта кальций фосфатының тұндырылуына ықпал етеді. Сонымен қатар, рһ>7,5 кезінде гипоксантин кристалдануы мүмкін. Демек, несепті қайта сілтілеу жасушалық ыдырау өнімдерінің жоғалуына да ықпал етуі мүмкін.

Егер циторедуктивті емді бастар алдында несеп қышқылы және/немесе калий және/немесе фосфаттар және/немесе креатинин деңгейінің жоғарылауы байқалса, онда осы көрсеткіштерді қалыпқа келтіру бойынша іс-шаралар циторедуктивті ем басталғанға дейін жүргізілуі тиіс. Алайда, бұл терапияның басталуы 24 сағаттан аспауы керек.

Басты іс-шара100-250 мл/м2/ сағ. жоғары диурезді бастау және қолдау болып табылады Егер бұған қол жеткізуге болатын болса, онда метаболикалық бұзылулар сирек кездеседі.

Егер инфузияның жеткілікті көлеміне қарамастан барабар диурезге әртүрлі несеп айдатқыштар (лазикс, маннитол, альбумин) қолданумен қол жеткізу мүмкін болмаса, гемодиализге барлық қажетті дайындықтар уақтылы жасалуы тиіс. Бұл жағдайда олиго/анурияның себебі - бүйректің таралған ісік зақымдануы және/немесе төменгі несеп шығару жолдарының ісігі (лимфома) немесе ауыр урат немесе кальций-фосфат нефропатиясының дамуы немесе осы патологиялық жағдайлардың үйлесуі.

Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиться в течение нескольких ближайших часов.

Гиперкалиемия - ісіктің жіті лизис синдромының ең қауіпті асқынуы. Егер алдын алу/емдік іс-шараларды жүргізгеннен кейін калий деңгейі жоғарыласа немесе алдыңғы гиперкалиемия кезінде оның тез төмендеуі байқалмаса, онда қауіп төндіретін жағдай жақын арадағы бірнеше сағат ішінде дамуы мүмкін.

Ісіктің жіті лизисінің ауыр синдромы жаңа мұздатылған плазмамен (күніне 2 рет 1000 мл кем емес), тромбоциттер концентраттарымен жаппай алмастыруды және плазмаферезді жүргізуді талап ететін диссеминацияланған тамырішілік ұю (ДТҰ) синдромының гипокоагуляциялық фазасының дамуымен жиі қиындайды.

**Ісік лизисі синдромының алдын-алу**

1. Аллопуринол - 10 мг/кг тәулігіне 2-3 қабылдауда (max – 600 мг/тәул) 3 - 8 күн.
2. Инфузиялық терапия:

* Көлемі = 3000-5000 мл/м2/тәул.
* 5% глюкоза ерітіндісі ↔ 0,9% NaCl ерітіндісі = 1 : 1.
* Зәрдің меншікті тығыздығы < 1010.
* Сұйықтықтардың тепе-теңдігін бақылау. Тепе-теңдік: бөлінген несептің саны = бөлінген сұйықтық саны – тыныс алумен сұйықтық жоғалту.
* Тәулігіне 1-2 рет бақылап өлшеу.
* Диурезді бақылаудың қарқындылығы науқастың жағдайы мен жасына сәйкес келуі керек.
* зәр шығару жеткіліксіз болған кезде - көктамыр ішіне тәулігіне 1-10 мг/кг лазикс немесе инфузия, тіпті бірқалыпты гипопротеинемия кезінде - альбумин, қажет болған кезде - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
* Инициалды инфузия-калийсіз. Орташа гипокалиемия – қажет болады.
* Несепті қайта сілтілеу: - NaHCO340 - 80 ммоль/л тұрақты инфузияға қосу (немесе 100-200 ммоль/м2/тәул параллельді инфузияға).
* Несептің pH сәйкес NaHCO3 қажетті көлемін реттеу
* Несептің рН мәні = 7.0 өте жақсы! дегенді білдіреді - несеп қышқылы мен ксантин үшін жеткілікті ерігіштігі сақталады және фосфоркальций конкременттерінің түзілу қаупі жоқ.

Әр 12-24 сағат сайын зертханалық бақылау: қанның биохимиялық талдауы - Na+, K+, l−, Ca++, фосфаттар, несеп қышқылы, креатинин, несепнәр, ақуыз, альбумин.

12-қосымша

**Су-электролиттік бұзылуларды түзету**

|  |  |
| --- | --- |
| Гиперурекимия | * инфузия көлемін тәулігіне 5000 мл/м2 дейін ұлғайту. * қандағы фосфаттардың қалыпты мөлшері кезінде несептің рН = 7,5 деңгейінде және қандағы фосфаттардың жоғары концентрациясы кезінде = 7,0 деңгейінде тұрақтандыру. Алайда, гипоксантиннің кристалдану қаупіне байланысты несептің рН-ын үнемі 7,5 деңгейінде ұстау мүмкін емес. |
| Гипекалиемия | К+>6 ммоль/л кезінде:   * пациентті гемодиализге дайындау және гемодиализ жүргізу мүмкіндігімен тиісті орталыққа ауыстыру; * шұғыл шара ретінде: глюкоза-1г / кг + инсулин 0,3 бірлік / кг, 30 минуттық инфузия ретінде (бұл тек K+ жасуша ішінде қайта бөлінуіне әкеледі, ал 2-4 сағаттан кейін K+ таралуы бастапқы қалпына келеді. Демек, бұл гемодиализге дайындалу үшін уақыт ұтысы ғана). * ЭКГ-өзгерістері кезінде: кальций глюконаты 10% - 0,5-1 (-2) мл/кг көктамыр ішіне баяу (брадикардия қаупі) + NaHCO3-2 ммоль/кг көктамыр ішіне ағынды.   К>7 ммоль/л кезінде: шұғыл - гемодиализ! егер техникалық мүмкіндік болса- ырғақтың трансвенозды жүрек реттегіші. |
| Гиперфосфатемия | (P++ >1,5 μmol/l немесе 3 мг/100 мл)   * инфузия көлемін тәулігіне 5000 мл/м2 дейін ұлғайту. * несептің pH 7,0 аспауға тиіс * aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. тағайындау (тағам фосфаттарын байланыстыру үшін). * Гипокальциемия кезінде - кальцийді енгізу гипокальцемия симптомдары дамыған кезде ғана (кальций фосфатының тұнбаға түсуіне байланысты) көрсетіледі. Кальций глюконаты 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл / кг көктамыр ішіне, баяу (монитор, брадикардия қаупі). * егер фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) немесе кальций фосфаты > 6,0 ммоль/л – шұғыл гемодиализ қажет |
| Гипокальциемия | Түзету гипокальциемияның клиникалық симптомдары пайда болғанда ғана жүргізіледі:   * кальций глюконаты 10% - 0,5 - 1 мл/кг көктамыр ішіне, баяу (монитор, брадикардия қаупі); * гипомагнезиемия кезінде Mg++ концентрациясын бақылау: магнийді түзету - тәулігіне 0,2 - 0,8 мэкв/кг ұзақ көктамыр ішіне инфузиямен (25% күкірт қышқылды магнезия ерітіндісі тәулігіне 0,1-0,4 мл/кг). |
| Олиго-/анурия | Сағатына 50 мл/м2-ден аз несеп бөлінісі, тәулігіне 10 мг/кг фуросемид енгізілуіне және сағатына 130-200 мл/м2 көлемінде инфузиялық терапияға қарамастан  «Әдеттегі» анықтама < сағатына 5 мл /м2 бұл жағдайға қолданылмайды. Диурез нақты енгізілген сұйықтықтың көлемімен бірге бағалануы керек.  Мүмкін болатын себептер:   * УДЗ: несеп шығару жолдарының обструкциясы; бүйрек инфильтрациясы. * зертхана: K+, Ca++, несеп қышқылы, фосфат. * несеп: урат кристалдары, кальций фосфаты кристалдары. * терапия: гемодиализ, ең кеші K+> 6 mmol/L көтерілгенде. |
| Гемодиализге көрсеткіштер | * K+> 7 mmol/L немесе көтерілуі > 6 mmol/L жеткілікті инфузиялық емге және диуретиктерге қарамастан; * фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) немесе CaxP> 6,0 ммоль/л өнім * тәулігіне 10 мг/кг фуросемид енгізілгеніне және сағатына 130-200 мл/м2 көлемінде инфузиялық терапияға қарамастан, несепті сағатына 50 мл/м2 кем бөлу * несеп шығару жолдарының екі жақты жоғары немесе толық обструкциясы |

13-қосымша

**Зақымдану критерийлері (D. Cheson бойынша модификациядағы бірлескен авторлар)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Оқшаулау | Зақымданудың клиникалық белгілері | ПЭТ позитивтілігі | Зерттеу | Зақымданудың зертханалық және аспаптық белгілері |
| Лимфа түйіндер | Қолмен басып байқалады | + | ПЭТ/КТ | ФДГ жинақталуының артуы |
| - | КТ, УДЗ | Лимфа түйіндерінің түсініксіз ұлғаюы |
| Көкбауыр | Қолмен басып байқалады | + | ПЭТ/КТ | Диффузиялық жинақталу, солитарлық түзілу, милиарлық ошақтар, түйіндер |
| - | КТ, УДЗ | Ұзындығы 13 см астам, түзілімдер, түйіндер |
| Бауыр | Қолмен басып байқалады | + | ПЭТ/КТ | Диффузиялық жинақталу, түзілімдер |
| - | КТ, УДЗ | Түйіндер |
| ОЖЖ | Мидың жалпы белгілері |  | КТ | Түзілімдер |
|  | ЯМРТ | Жұмсақ ми қабығының инфильтрациясы, түзілімдер |
|  | СМЖ зерттеу | Цитологиялық зерттеу, ағынды цитометрия деректері бойынша цитоз |
| Басқалары (оның ішінде тері, өкпе, АІЖ, сүйек, сүйек кемігі) | Оқшаулауға байланысты |  | ПЭТ/КТ | ФДГ жинақталуы |
|  | Биопсия | Ерекше инфильтрацияны анықтау |