



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Лимфома маргинальной зоны

МКБ 10:C83.0

Год утверждения (частота пересмотра):2020

ID:KP137/1

URL

Профессиональные ассоциации

- **Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" • Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество" • Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- **Ключевые слова**
- **Список сокращений**
- **Термины и определения**
- **1. Краткая информация**
- **2. Диагностика**
- **3. Лечение**
- **4. Реабилитация**
- **5. Профилактика**
- **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**
- **Критерии оценки качества медицинской помощи**
- **Список литературы**
- **Приложение А1. Состав рабочей группы**
- **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**
- **Приложение А3. Связанные документы**
- **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**
- **Приложение В. Информация для пациентов**
- **Приложение Г.**

Ключевые слова

Список сокращений

ЛМЗ – лимфомы маргинальной зоны

MALT – мукозассоциированная лимфома

НХЛ – неходжкинские лимфомы

ИФТ – иммунофенотипирование методом проточной цитометрии

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магниторезонансная томография

ПР – полная ремиссия

РОД – разовая доза облучения

СОД – суммарная доза облучения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЛ – фолликулярная лимфома

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

IPSID – иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

ECOG – оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) – см. приложение Г1.

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

Доказательная медицина – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов.

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов (л/у), селезенки и лимфатических тканей [1–3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота лимфом маргинальной зоны составляет 6,7%. Однако она неодинакова в различных регионах земного шара: например, в Японии - 11,5%, а в Великобритании - 6%. Наиболее распространены ЛМЗ слизистых (MALT-лимфомы) – составляют до 50-70% всех ЛМЗ.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

С83.0 – малоклеточная лимфома В-клеток

Включает:

- Лимфома маргинальной зоны узла
- Лимфома селезеночной маргинальной зоны

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют три типа ЛМЗ:

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

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина ЛМЗ зависит от локализации поражения. Наиболее часто при экстранодальных MALT-лимфомах поражается желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – около 50%. Среди органов ЖКТ на долю MALT-лимфомы желудка приходится до 80%. Кроме того, часто встречается поражение орбиты, легкого, кожи. При нодальных ЛМЗ отмечается увеличение периферических лимфоузлов. При лимфоме маргинальной зоны селезенки основным симптомом является спленомегалия. Других клинических симптомов может долго не быть. Со временем могут присоединяться симптомы интоксикации – слабость, потливость, снижение веса. Заболевание в основном характеризуется длительным индолентным течением, однако в некоторых случаях возможно агрессивное течение лимфомы.

2. Диагностика

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки УДД и УРР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза/состояния: *диагноз ЛМЗ устанавливается на основе патолого-анатомического исследования биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [1,4].*

Также необходимо обследовать все отделы пищеварительной трубки у пациентов с поражением желудка.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Всем пациентам с подозрением на ЛМЗ, а также всем пациентам с верифицированной ЛМЗ на каждом врачебном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [3–5].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *сбор жалоб и анамнеза позволит определить характер течения заболевания (индолентный или агрессивный), а также дифференцировать симптомы, связанные с ЛМЗ от проявлений прочих сопутствующих заболеваний и состояний.*

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ЛМЗ, или с выявленной ЛМЗ, при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [3–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий:

при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), а также осмотреть кожные покровы, миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

- При обследовании пациентов с нодальными ЛМЗ настоятельно **рекомендовано** тщательное исследование областей, прилежащих к зоне нодального поражения, для исключения распространения экстранодальных ЛМЗ на л/у [5]:
- л/у шеи – глаза, околоушные и другие слюнные железы, щитовидная железа;
- подмышечные л/у – легкие, молочная железа, кожа;
- медиастинальные л/у – легкие;
- л/у брюшной полости – селезенка и ЖКТ;
- паховые и подвздошные л/у – ЖКТ и кожа

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЛМЗ или выявленной ЛМЗ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, планирования терапевтической тактики и

определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии выполнить следующие диагностические исследования [3–5]:

- общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровней общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), с исследованием уровня ретикулоцитов в крови, а также с исследованием скорости оседания эритроцитов;
- общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический с определениями активностей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, исследованиями уровней мочевины, креатинина, альбумина, общего белка, общего билирубина, калия, натрия, общего кальция, хлоридов в крови, исследованием уровня бета-2-микроглобулина в крови (другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача);
- исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер [6,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, при необходимости – оптический подсчет количества тромбоцитов (по Фонио).*

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ЛМЗ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора) для оценки возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний, до, во время или после терапии [3,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ЛМЗ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований [3–5]:
 - молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus);
 - молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: значения маркеров вирусного гепатита В представлены в приложении А3.2

- Всем пациентам с ЛМЗ, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса (исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M в крови) для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: если IgG <4 г/л, клиническая ситуация расценивается как симптоматическая гипогаммаглобулинемия. В этих случаях показана заместительная терапия иммуноглобулинами (см. раздел «Сопутствующая и сопроводительная терапия»)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛМЗ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить компьютерную томографию (КТ) шеи, органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [4,5,9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с противопоказаниями к КТ, либо при невозможности выполнения КТ, при установлении диагноза ЛМЗ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов выполнить следующие диагностические исследования [4]:
 - Рентгенографию легких в двух проекциях;
 - ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам при установлении диагноза MALT-лимфомы желудка, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить эзофагогастроскопию и, при возможности, эндосонографию желудка со множественной биопсией пораженных участков слизистой [3,10,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛМЗ, которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, либо по поводу рецидива, **рекомендуется** для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем и для определения необходимости их профилактики или лечения **рекомендуется** выполнить следующие исследования [4]:
 - регистрацию электрокардиограммы, расшифровку, описание и интерпретацию электрокардиографических

- данных;
- эхокардиографию;
- ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (с целью выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей) [12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЛМЗ или с подозрением на рецидив ЛМЗ **рекомендуется** выполнить биопсию (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [4,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.*

- *Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда*
- *Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.*
- *Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.*
- *Материал для гистологического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.*
- *Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1*
- *Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.*

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [14].

Гистологические и иммуногистохимические характеристики ЛМЗ, а также обязательные требования к патолого-анатомическому заключению представлены в разделе 7.1 данных рекомендаций. Описание патолого-анатомической и иммуногистохимической картины ЛМЗ представлено в разделе 7.2 данных рекомендаций.

- Всем пациентам с верифицированным ЛМЗ желудка при наличии возможности **рекомендуется** выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) для исключения t(11;18) [3,5,9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *t(11;18) является неблагоприятным фактором прогноза ответа на антибактериальную терапию и требует выбора иного метода лечения*

- Всем пациентам при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ЛМЗ первично (для стадирования заболевания), после завершения терапии (для оценки противоопухолевого ответа), при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** [4]:
 - получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а при повышении количества лимфоидных клеток, наличия атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в костном мозге – исследование биологического материала (аспирата костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии;
 - получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: исследование костного мозга (аспират и трепанат) также рекомендуется при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки (вне зависимости от наличия исходного поражения).

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛМЗ желудка **рекомендуется** выполнить микробиологическое (культуральное) исследование биоптата стенки желудка на хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам [3,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛМЗ желудка в случае отрицательных результатов микробиологического (культурального) исследования биоптата стенки желудка на хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) **рекомендуется** выполнить определение антител к хеликобактер пилори (*Helicobacter pylori*) в крови, определение антигена хеликобактера пилори в фекалиях и ¹³C-уреазный дыхательный тест на *Helicobacter Pylori* [3,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам с ЛМЗ кожи **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови и биоптата кожи на возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* для выявления ассоциированного с данным заболеванием инфекционного агента [3,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированной ЛМЗ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** в зависимости от сопутствующей патологии прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога, врача-инфекциониста и других врачей-специалистов для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с верифицированной ЛМЗ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** оценить риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (шкала оценки риска ВТЭО по Khorana – см. приложение Г2 данных рекомендаций) для выявления пациентов, требующих назначения и определения способов профилактики тромботических осложнений при проведении цитостатической терапии [6,7,16–18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Всем женщинам детородного возраста с впервые выявленной ЛМЗ, а также с рецидивом ЛМЗ перед началом терапии **рекомендуется** выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и консультации акушера-гинеколога в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [4,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3. Лечение

При выборе тактики и проведении терапии следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

3.1 Лечение пациентов с ранними (IE1, IE2, IE) стадиями MALT-лимфомы желудка

Выбор тактики лечения пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы желудка зависит от инфицированности H. Pylori.

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным H. Pylori, **рекомендовано** проведение эрадикационной терапии H. pylori в соответствии с клиническими рекомендациями по язвенной болезни у взрослых пациентов [20].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: необходимо эндоскопическое подтверждение эрадикации H. pylori через 3 месяца или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии.

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка с выявленной t(11;8), инфицированным H. Pylori, после завершения эрадикационной терапии H. pylori, независимо от ее эффективности, **рекомендовано** назначение монотерапии ритуксимабом** или лучевой терапии (ЛТ) СОД 24-30 Гр [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, при морфологически доказанной регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 месяца эрадикационной терапии **рекомендовано** динамическое наблюдение [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, при сохранении инфицированности *H. pylori* через 3 месяца эрадикационной терапии **рекомендована** антихеликобактерная терапия 2 линии до полной эрадикации инфекции (в соответствии с профильными рекомендациями по лечению язвенной болезни желудка), а при отсутствии регрессии опухоли – дополнительно ЛТ на фоне антихеликобактерной терапии [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: В зону облучения необходимо включать желудок и перигастральные л/у, РОД 2 Гр, СОД 24-30 Гр; следует помнить, что при каждом сеансе облучения желудок должен быть одинакового объёма. Предлучевую подготовку рекомендуется проводить натощак – не менее 4 часов после приёма пищи. Органы риска: сердце, левая почка, спинной мозг, поджелудочная железа. Перед началом лечения обязательно исследование выделительной функции обеих почек. Желательно оценивать движения лёгких, проводить ЛТ с задержкой дыхания на вдохе (респираторный гейтинг). Суммарные дозы на желудок и перигастральные л/у (даже без признаков их вовлечения) должны составлять 30 Гр + «буст» на видимую опухоль 6 Гр. Использование передовых технологий ЛТ, таких как 3D конформная ЛТ и её варианты (IMRT, VMAT), позволяет подвести высокую дозу к органу-мишени и снизить её на органы риска.

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, при эрадикации *H. pylori* но сохранении лимфомы без клинических симптомов **рекомендована** выжидательная тактика с

регулярным эндоскопическим мониторингом (каждые 3 месяца) [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, у которых H. Pylori и антитела к нему не обнаружены, **рекомендована** ЛТ (программа такая же, как при неэффективности антихеликобактерной терапии) [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *пациентам с t(11;18) необходимо увеличивать дозу ЛТ. В таких ситуациях после подведения СОД 30 Гр целесообразно сделать 2-3-недельный перерыв с повторной оценкой степени регрессии опухоли, при наличии остаточной опухоли – дополнительное локальное облучение (10-14 Гр).*

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

- Пациентам верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, у которых H. Pylori и антитела к нему не обнаружены, при наличии противопоказаний или невозможности проведения ЛТ **рекомендована** монотерапия ритуксимабом** [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка при изъязвленной кровоточащей опухоли **рекомендовано** хирургическое лечение с послеоперационной ЛТ 30 Гр [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.2 Лечение пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы других локализаций

- Пациентам с MALT-лимфомами других локализаций **рекомендовано** начало специфической терапии при наличии одного из следующих симптомов [5,9,10]:
 - болевой синдром,
 - нарушение функции органа,
 - кровотечение,
 - массивное поражение

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *при отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение (при возможности его полноценного осуществления) с приемом врача-специалиста (лечащего врача) не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после установки диагноза, далее – не реже 1 раза в 6 месяцев.*

- Пациентам с ранними стадиями MALT-лимфомы других локализаций при наличии показаний к началу терапии **рекомендована** ЛТ на вовлеченные области СОД 30-36 Гр [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

с помощью препаратов, стимулирующих процессы регенерации и репарации тканей глаза, улучшающих метаболизм, укрепляющих сосуды глаза (таурин, метилэтилпиридинол, солкосерил).

- Пациентам с ранними стадиями MALT-лимфомы других локализаций при наличии показаний к началу терапии и при наличии противопоказаний или невозможности проведения ЛТ **рекомендована** монотерапия ритуксимабом** [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Полностью обследованным пациентам с солитарным очагом MALT-лимфомы в одном из таких органов, как легкие, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка **рекомендована** консультация врача-хирурга и, при наличии возможности, хирургическое удаление опухоли [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: обнаружение клеток лимфомы по краю разреза диктует необходимость проведения локорегионарной ЛТ.

- Пациентам с верифицированными распространенными стадиями MALT-лимфомы других локализаций **рекомендовано** проведение иммунохимиотерапии в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий ФЛ I-II цитологического типа или локальная ЛТ только на пораженную опухолью часть органа, РОД 2 Гр, СОД 20-40 Гр (в зависимости от переносимости лечения пациентом) [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.3 Лечение пациентов с распространенными (III-IV) стадиями MALT-лимфомы

- Пациентам с верифицированными распространенными стадиями MALT-лимфомы **рекомендовано** начало специфической терапии при наличии одного из следующих симптомов [5,9,10]:
 - болевой синдром,
 - нарушение функции органа,

- кровотечение,
- массивное поражение

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *при отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение.*

- Пациентам с верифицированными распространенными стадиями MALT-лимфомы с показаниями к началу терапии **рекомендовано** проведение иммунохимиотерапии в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий ФЛ I-II цитологического типа (режимы лечения – см. приложение А3.1) [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с MALT-лимфомой, у которых иммуногистохимически выделяется крупноклеточный компонент, независимо от стадии заболевания **рекомендовано** проведение иммунохимиотерапии в соответствии с рекомендациями для диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (см. соответствующие клинические рекомендации) [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.4 Лечение пациентов с нодальной лимфомой маргинальной зоны

- Пациентам с верифицированной нодальной ЛМЗ **рекомендовано** проведение терапии в соответствии с рекомендациями для ФЛ I-II цитологического типа (режимы лечения – см. приложение А3.1) [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.5 Лечение пациентов с лимфомой маргинальной зоны селезенки

- Пациентам с верифицированной лимфомой маргинальной зоны селезенки **рекомендовано** начало специфической терапии при наличии одного из следующих симптомов [5,9,10]:
 - спленомегалия,
 - прогрессирующая цитопения

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *при отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение.*

- Пациентам с верифицированной лимфомой маргинальной зоны селезенки с гепатитом С **рекомендовано** проведение терапии вирусного гепатита в соответствии с клиническими рекомендациями по гепатиту С [5,9,10]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированной лимфомой маргинальной зоны селезенки с негативными результатами обследования на гепатит С или при противопоказаниях к противовирусному лечению **рекомендован** один из следующих вариантов лечения [5,9,10]:
 - Монотерапия ритуксимабом** (см. приложение А3.1)
 - Ритуксимаб**-содержащая иммунохимиотерапия по одной из схем для лечения ФЛ (см. приложение А3.1)
 - Спленэктомия

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.6 Лечение рецидивов и рефрактерных форм ЛМЗ

- Пациентам с рецидивами и рефрактерными формами ЛМЗ **рекомендовано** проведение терапии в соответствии с рекомендациями для рецидивов и рефрактерных форм ФЛ I-II цитологического типа (режимы лечения – см. приложение А3.1) и ЛТ, если она не проводилась ранее [5,9,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с редицивами и рефрактерными формами ЛМЗ, уже получившим как минимум один курс ритуксимаба**, **рекомендовано** проведение терапии ибрутинибом** [5,9,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

3.7 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ЛМЗ, получающим противоопухолевое лечение, после завершения всей программы лечения, **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 7.4 данных рекомендаций) [4,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.8 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Всем пациентам с ЛМЗ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей согласно существующим профильным рекомендациям [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛМЗ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии согласно существующим профильным рекомендациям [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛМЗ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, **рекомендована** профилактика и лечение тошноты и рвоты в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения согласно существующим профильным рекомендациям [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛМЗ с выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемией (перенесенная тяжелая инфекция, IgG < 4 г/л) **рекомендовано** проведение заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным** 0,2-0,4 г/кг в/в каждые 3-4 недели в течение 12 месяцев для лечения вторичного иммунодефицита [8,28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: терапия проводится под контролем уровня IgG каждые 6 месяцев, пересмотр дозы #иммуноглобулина человека нормального каждые 6 месяцев. После завершения терапии проводится пожизненное мониторирование уровня IgG 1 раз в год, в случае повторного снижения IgG < 4 г/л проводятся повторные курсы заместительной терапии аналогичным препаратом в аналогичном режиме в течение 12 месяцев.

Обезболивание

- Пациентам с ЛМЗ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [29,30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Диетотерапия

Не применяется.

4. Реабилитация

- Всем пациентам с ЛМЗ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *Специальных методов реабилитации при ЛМЗ не существует. Реабилитация пациентов с ЛМЗ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.*

Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

5. Профилактика

Методов профилактики ЛМЗ в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛМЗ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-онколога или врача-гематолога с соблюдением следующей частоты обследований пациента - в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно, после 5 лет – каждые 2 года [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов.

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

1. в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
2. в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
3. на основе настоящих клинических рекомендаций;

4. с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента ЛМЗ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При выявлении ЛМЗ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза ЛМЗ (в случае отсутствия медицинских показаний к проведению патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-гематологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях,

оказывающих медицинскую помощь пациентам с ЛМЗ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ЛМЗ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по причине тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине риска осложнений, связанных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.
2. Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).
2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
3. Развитие осложнений ЛМЗ, угрожающих жизни.

4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
2. Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
3. Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.
4. Решение врачебной комиссии об отсутствии показаний к пребыванию пациента в стационаре в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Общие требования к морфологической диагностике лимфом

До биопсии лимфатического узла необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить выполнение биопсии у пациентов хроническим лимфолейкозом, моноклональным В-клеточным лимфоцитозом, острыми лейкозами, при лимфоцитозе инфекционной (HIV, EBV, CMV-инфекции, коклюш, вирусные гепатиты, токсоплазмоз и др.) или другой этиологии (поствакцинальный, лекарственная реакция, курение, тимома, «стрессорный» лимфоцитоз).

Диагноз лимфомы маргинальной зоны устанавливают на основании патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала с применением иммуногистохимических методов. В части случаев необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов является дополнительным методом исследования и не может служить достаточным основанием для диагноза лимфомы и ее нозологической верификации.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала при обязательном предоставлении врачу-патологоанатому выписки из амбулаторной карты/истории болезни пациента. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах, тяжесть состояния пациента) при обосновании невозможности выполнения эксцизионной биопсии (отраженном в медицинской документации), объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор»-) биопсии.

Пригодным для исследования является биоптат диаметром не менее 16 G, при длине опухолевого инфильтрата в ткани не менее 1,5 см. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала. Разделение материала между различными лабораториями категорически недопустимо. Протокол патолого-анатомического исследования должен содержать:

1. Макроскопическое описание материала, присланного для исследования; при исследовании готовых блоков и микропрепаратов в протоколе должны быть указаны количество и идентификационные номера всех присланных объектов.
2. Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный и т. п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная/бластоидная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов.
3. Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях с антителами к TdT, BCL-6, Cyclin D1; цитоплазмы – в реакциях на CD79a; гранулярная цитоплазматическая реакция - цитотоксические молекулы; окрашивание цитоплазмы или мембраны - в реакциях с антителами к CD3, тяжелым или легким цепям иммуноглобулинов; мембраны – в реакциях на CD20, CD10), интенсивность, особенности иммуногистоархитектоники. Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.
4. Патолого-анатомическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей редакцией классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2017 г.).

Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально.

Патолого-анатомическое исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитометрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигльной пункции лимфатических узлов.

При определении стадии опухолевого процесса может потребоваться биопсия других очагов поражения, если нельзя исключить их опухолевую природу другими способами.

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и патолого-анатомического исследования пораженных лимфатических узлов или экстранодальных очагов. Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии. Проведение повторной биопсии патологического очага является обязательным при первично-резистентном течении или рецидиве заболевания в целях подтверждения диагноза или верификации опухолевой трансформации, а также исключения второй опухоли, инфекционного процесса.

Повторная аспирация и трепанобиопсия костного мозга выполняются для плановой оценки результатов лечения и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки. Аспират костного мозга может быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений миелопоэза. У пациентов с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно.

6.2 Патолого-анатомическая и иммуногистохимическая диагностика ЛМЗ

Группа лимфом из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ) включает в себя следующие типы: нодальная ЛМЗ, экстранодальная ЛМЗ из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (МАЛТ-лимфома), ЛМЗ селезенки.

ЛМЗ представляют собой В-клеточные лимфомы с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным, внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: встречаются клетки типа малых лимфоцитов, центроцитоподобные, лимфоидные клетки с признаками плазмочитарной дифференцировки, зрелые плазматические клетки, разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов; при экстранодальной локализации нередко присутствуют скопления опухолевых клеток с морфологией моноцитоподобных В-клеток.

Иммуногистохимически диагноз ЛМЗ устанавливается путем исключения других вариантов мелкоклеточных В-клеточных лимфом и требует использования широкой панели антител. Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных ЛМЗ идентичен: CD20+, CD19+, CD22+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM.1 +/- (слабая ядерная экспрессия в лимфоидных клетках опухолевого инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38 (как правило, отсутствует) и CD44 (часто присутствует). Резидуальные зародышевые центры фолликулов с признаками колонизации визуализируются с помощью антител к CD10, BCL-6, CD23 (сеть фолликулярных дендритических клеток). При ЛМЗ селезенки может наблюдаться коэкспрессия CD5 (до 20% случаев). «Уникальный» диагностический маркер для ЛМЗ отсутствует. В классификации ВОЗ 2017 в иммуногистохимическую панель включены антитела к MNDA, однако экспрессия этого маркера может наблюдаться и при некоторых нодальных В-клеточных мелкоклеточных лимфомах.

Трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому устанавливается при наличии крупноочаговых скоплений крупных клеток с морфологией центробластов/

6.3 Стадирование ЛМЗ

MALT-лимфомы желудка стадируют согласно системе стадирования лимфом ЖКТ Лугано (табл. 6.3.1). Другие ЛМЗ стадируют согласно классификации Ann Arbor (табл. 6.3.2).

Таблица 6.3.1. Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций

Схема стадирования лимфом ЖКТ (Лугано, 1993 г.)		Стадия по Ann Arbor	Стадия по TNM	Распространение опухоли
Поражение ограничено ЖКТ				
IE1	Слизистая, подслизистая	IE	T1 N0 M0	Слизистая, подслизистая
IE2	Мышечный слой, сероза	IE	T2 N0 M0	Мышечный слой
		IE	T3 N0 M0	Серозная оболочка
Распространение на брюшную полость				
IIЕ1	Вовлечение ближайших локальных л/у	IIЕ	T1-3 N1 M0	Перигастральные л/у
IIЕ2	Вовлечение отдаленных регионарных узлов	IIЕ	T1-3 N2 M0	Отдаленные л/у
	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IIЕ	T4 N0 M0	Инвазия прилежащих структур
IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных л/у	IIIЕ	T1-4 N3 M0	Поражение л/у по обе стороны диафрагмы, отдаленные метастазы (КМ, дополнительные экстранодальные очаги)
		IV	T1-4 N0-3 M1	

Таблица 6.3.2. Стадирование лимфом по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) [32]:

Стадия	Поражение лимфоузлов	Экстранодальное поражение
Стадия I	Вовлечение одного ЛУ или одной группы ЛУ	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани без поражения ЛУ
Стадия II	Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы Стадия II bulky – стадия II с массивным поражением ЛУ	Локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани + поражение регионарных ЛУ по одну сторону диафрагмы
Стадия III	Вовлечение ЛУ по обе стороны диафрагмы или вовлечение ЛУ выше диафрагмы с поражением селезенки	
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ либо поражение экстранодального органа или ткани + поражение нерегионарных ЛУ	

Комментарии: миндалины, кольцо Вальдейера, селезенка относятся к нодальным образованиям

6.4. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [23].

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры лимфатических узлов:
 - a. $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см
 - b. $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1 см
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

Неуверенная полная ремиссия (ПРН) констатируется только у пациентов, которым не выполнялась ПЭТ-КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.
2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.
2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.
3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или стабилизации)

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.
2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с подозрением на ЛМЗ или с выявленной ЛМЗ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов	Да/Нет
2	Пациенту с подозрением на ЛМЗ или с выявленной ЛМЗ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций	Да/Нет
3	Пациенту при установлении диагноза ЛМЗ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена компьютерная томография шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) либо (при противопоказаниях против КТ или невозможности его выполнения) выполнены рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.	Да/Нет
4	Пациенту с подозрением на ЛМЗ выполнена биопсия (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
5	Пациенту при установлении диагноза ЛМЗ желудка выполнено микробиологическое (культуральное) исследование биоптата стенки желудка на хеликобактер пилори (<i>Helicobacter pylori</i>) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам	Да/Нет
6	Пациенту при установлении диагноза ЛМЗ желудка в случае отрицательных результатов микробиологического (культурального) исследования биоптата стенки желудка на хеликобактер пилори выполнено определение антител к хеликобактер пилори (<i>Helicobacter pylori</i>) в крови, определение антигена хеликобактера пилори в фекалиях и ¹³ C-уреазный дыхательный тест на <i>Helicobacter Pylori</i>	Да/Нет

Список литературы

1. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
2. Armitage J.O. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma // Blood. 1997. Vol. 89, № 11. P. 3909–3918.
3. Поддубная И.В., Птушкин В.В. Лимфома маргинальной зоны // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 52–58.
4. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 9–27.
5. Zucca E. et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 31, № 1. P. 17–29.
6. Kuderer N.M. et al. A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality // Oncologist. Alphamed Press, 2016. Vol. 21, № 7. P. 861–867.
7. Santi R.M. et al. PO-03 - Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL) // Thromb. Res. Elsevier BV, 2016. Vol. 140. P. S177.
8. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London. 2016.
9. Zelenetz A.D. et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2019.

10. Поддубная И.В. Неходжжинские лимфомы маргинальной зоны // Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012. Р. 176–187.
11. Levy M. et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome // *Am. J. Gastroenterol.* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2002. Vol. 97, № 2. Р. 292–297.
12. Fekri M.S., Zade M.K., Fatehi S. The association of deep vein thrombosis with cancer treatment modality: Chemotherapy or surgery? // *Iran. Red Crescent Med. J.* Kowsar Medical Publishing Company, 2014. Vol. 16, № 9.
13. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Кравченко С.К. Фолликулярная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 43–52.
14. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
15. Маев И.В. et al. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт, Флоренция, 2010) // *Вестник практического врача.* 2012. Vol. Спецвыпуск.
16. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // *Флебология.* 2015. Vol. 4, № 2. Р. 3–52.
17. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 268–278.
18. Santi R.M. et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in Non-Hodgkin lymphomas: A Pooled-Data analysis of 12 clinical trials of *fondazione italiana*

linfomi (FIL) // Thromb. Haemost. Schattauer GmbH, 2017. Vol. 117, № 8. P. 1615–1621.

19. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 143–150.

20. Stathis A. et al. Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2009. Vol. 20, № 6. P. 1086–1093.

21. Fischbach W. MALT lymphoma: Forget surgery? // Dig. Dis. 2013. Vol. 31, № 1. P. 38–42.

22. A. N. et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma // Blood. 2017. Vol. 129, № 16. P. 2224–2232.

23. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.

24. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.

25. Aapro M. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.

26. Орлова Р.В. et al. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 494–501.

27. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Практические рекомендации Российского общества

клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 502–511.

28. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289–311.

29. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 р.

30. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 278–288.

31. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

32. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 27. P. 3059–3067.

33. Walewski J. et al. First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4 // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 188, № 6. P. 898–906.

34. Iannitto E. et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 183, № 5. P. 755–765.

35. Cencini E. et al. Efficacy and safety of rituximab plus bendamustine for gastric marginal zone lymphoma // *Leukemia and Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2019. Vol. 60, № 3. P. 833–835.
36. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
37. Khorana A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy- associated thrombosis // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 10. P. 4902–4907.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Птушкин Вадим Вадимович** – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов.
2. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
3. **Османов Евгений Александрович** – д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
4. **Кравченко Сергей Кириллович** – к.м.н., доцент, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
5. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
6. **Стефанов Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
7. **Байков Вадим Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

- им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
8. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
 9. **Криволапов Юрий Александрович** – д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, член президиума Российского общества патологоанатомов
 10. **Коновалов Дмитрий Михайлович** – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов
 11. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
 12. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
 13. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
 14. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Детские онкологи.
4. Специалисты лучевой диагностики.
5. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0.3 ;
- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 4, 5).

В настоящих клинических рекомендациях в скобках приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа.
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа.
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль».
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
--	--------------------

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Окончательная редакция. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Приложение А3. Связанные документы

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛМЗ

При проведении химиотерапии рекомендуется контролировать вес пациента и производить пересчет доз химиопрепаратов при изменении веса.

Монотерапия ритуксимабом**

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

R-СНОР [33]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP [33]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB [34,35]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- #Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

Приложение А3.2. Значение маркеров вируса гепатита В у пациентов, которым показано назначение анти-CD20 моноклональных антител

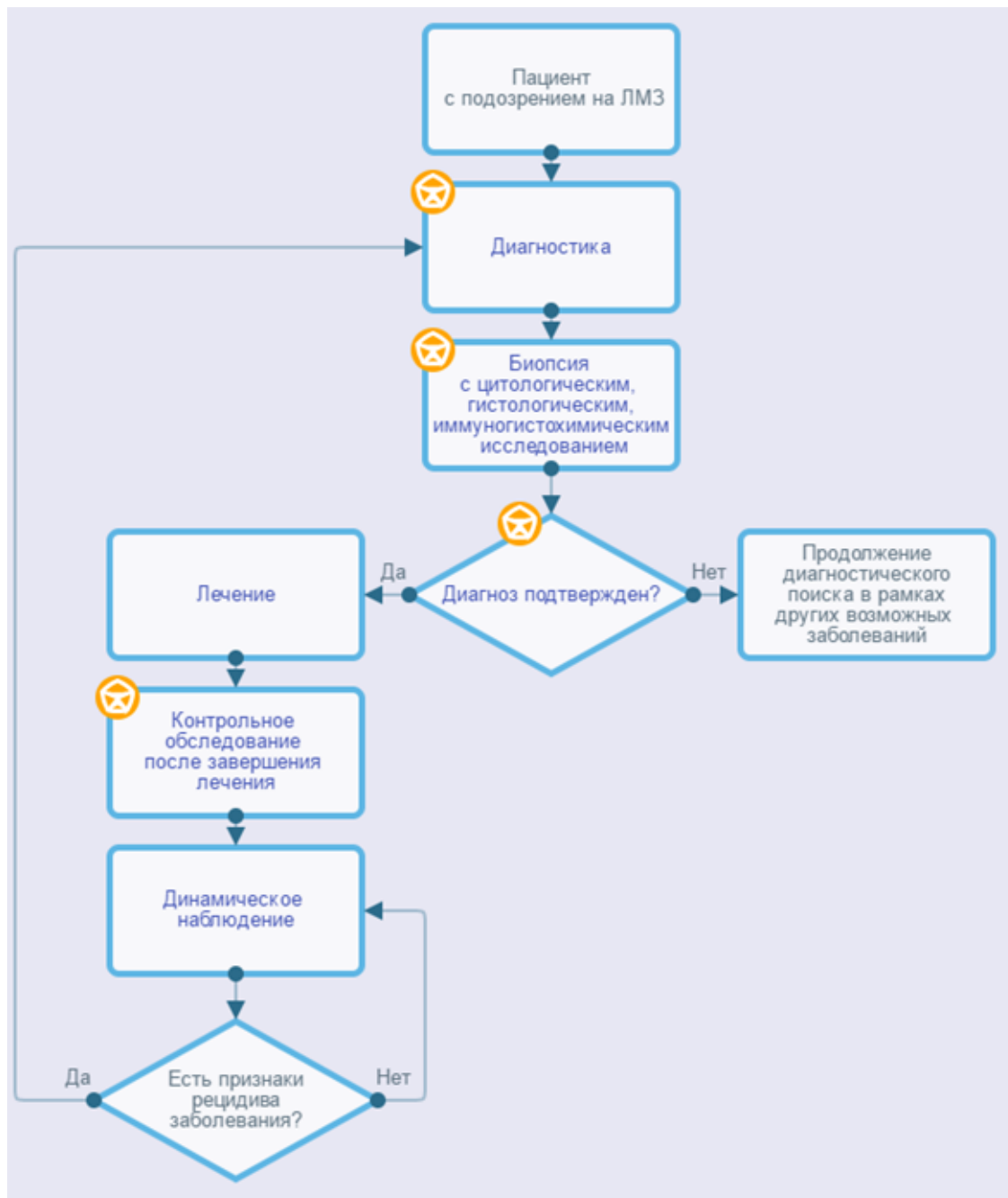
Значение маркеров HBV-инфекции и предполагаемые действия представлены в табл. 3.2.1

Таблица А3.2.1. Значение маркеров вирусного гепатита В

Расшифровка	HBs-Ag	Анти-HBc	Анти-HBs	ДНК HBV	Действия
Не контактировал с HBV	-	-	-	-	Провести вакцинацию. Противопоказаний к анти-CD20 нет
Вакцинация проведена	-	-	+	-	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Реконвалесцент	-	+	+	-	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Возможное латентное носительство HBV	-	+	-	+/-	Контроль ДНК HBV каждые 2 мес. во время терапии анти-CD20, назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV
Неактивное носительство HBsAg	+	±	-	±	Назначение противовирусных препаратов во время терапии анти-CD20+ + год после окончания
Хронический гепатит В	+	*	*	±	Отказаться от анти-CD20 или противовирусная терапия до терапии, весь период лечения + 1 год после окончания*

* При необходимости назначения анти-CD20 показан постоянный прием энтекавира** 0,5 мг/сут. Энтекавир** назначают на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром** после завершения терапии ритуксимабом** не определена. Если пациенту с ЛМЗ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира** нет необходимости. При развитии устойчивости к энтекавиру** показан переход на тенофовир**.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Лимфомы - это опухоли из лимфоидных клеток. Лимфома - не одна болезнь, это большая группа, включающая более 30 разных заболеваний, которые отличаются друг от друга по своим проявлениям, по течению, по ответу на лечение. Главное, что надо понимать – то, что лимфомы ведут себя и лечатся совершенно по-разному. Поэтому просто слово "лимфома" ни о чем не говорит – чтобы понимать, как лечить, надо знать конкретный вариант лимфомы.

Самый частый симптом лимфомы - это увеличение лимфоузлов. Однако этот симптом не единственный и даже не обязательный – поскольку лимфомы могут возникать в любом органе. Поэтому симптомы лимфомы могут быть очень разнообразными, практически любыми.

Часто при лимфоме выявляют сразу распространенную стадию заболевания. Это связано с тем, что лимфоидные клетки циркулируют по всему организму с током крови и лимфы. Однако то, что большинство лимфом диагностируются в распространенных стадиях, не означает плохого прогноза. Лимфомы поддаются терапии значительно лучше многих других опухолей, и многие варианты лимфомы сегодня можно вылечить полностью.

Течение неходжкинских лимфом также бывает разным. Некоторые текут длительно, годами и десятилетиями, и даже не требуют лечения. Другие характеризуются более агрессивным течением. По клиническому течению неходжкинские лимфомы подразделяются на агрессивные и вялотекущие.

Некоторые лимфомы часто сопровождаются вовлечением костного мозга и крови, это не столь принципиально. Важнее, из каких клеток лимфома произошла, и какие поломки они несут.

Лимфомы маргинальной зоны также относятся к группе вялотекущих лимфом. Они подразделяются на три категории в зависимости от того, где локализуется лимфома.

К первой группе относятся лимфомы, возникающие из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми (Mucose-Associated Lymphoid Tissue). Они часто называются MALT-лимфомы или мальтомы. Все поверхности, все слизистые, посредством которых человек контактирует с внешней средой (выстилка дыхательных путей, легких, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, половых путей, эпителий глаз) содержат лимфоидную ткань. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, защищает нас от многочисленных бактерий. Некоторые привычные возбудители настолько трудно уничтожить, что они сохраняются в данном месте (например, в желудке или в кишечнике) очень длительно - годами. Сегодня мы знаем, что *Helicobacter pylori*, - бактерия, обитающая в желудке и являющаяся ведущей причиной язв желудка, может приводит к развитию лимфом желудка. *Chlamydia psittaci* может вызывать MALT-лимфомы орбиты. Инфекция, вызванная *Borrelia burgdorferi* ассоциируется с MALT- лимфомами кожи, *Campylobacter jejuni* с MALT-лимфомами тонкой кишки. Лимфоидная ткань типа MALT может образовываться заново практически во всех органах у взрослого человека. Поэтому MALT-лимфомы могут возникнуть в любом органе. Чаще всего они возникают в желудочно-кишечном тракте, в глазах, в щитовидной железе, в слюнных железах, в коже. Многие люди, у которых развиваются такие лимфомы, имеют аутоиммунные болезни.

Ко второй группе лимфом маргинальной зоны относятся лимфомы, растущие в лимфатических узлах. От других нодальных лимфом они отличаются тем, как выглядят под микроскопом, молекулярными признаками.

Наконец, третий вариант лимфомы маргинальной зоны возникает в селезенке. Селезеночная лимфома маргинальной зоны имеет очень характерные признаки.

Все лимфомы маргинальной зоны имеют благоприятный прогноз.

Приложение Г.

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [36]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования.
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.
5	Смерть пациента

Приложение Г2. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию

Оригинальное название:

Источник: Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-4907 [37]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ	ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ
Локализация опухоли Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа) Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	2 1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше $35\ \text{кг}/\text{м}^2$) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес. (%)
Высокий риск, сумма баллов ≥ 3	6,7–7,1
Средний риск, сумма баллов 1–2	1,8–2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3–0,8