

Приложение 13  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И  
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО  
НОЗОЛОГИИ «АГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ  
ЛИМФОМЫ»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Директор Республиканского  
специализированного научно-  
практического медицинского центра  
онкологии и радиологии**

**М.И. Гилляшайхов 2025 год**



**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО  
НОЗОЛОГИИ «АГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ  
ЛИМФОМЫ»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ  
«АГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

## 1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С83 – агрессивные В-клеточные лимфомы, разработана с целью формирования единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики агрессивных В-клеточных лимфом в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии агрессивные В-клеточные лимфомы, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

### Код(ы) МКБ:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C83.3	Диффузная неходжкинская лимфома крупноклеточная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C83.4	Диффузная неходжкинская лимфома иммунобластная	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
C83.5	Диффузная неходжкинская лимфома лимфобластная	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
C83.6	Диффузная неходжкинская лимфома недифференцированная	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
C83.7	Лимфома Беркитта	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
C83.8	Другие типы неходжкинских лимфом	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
C83.9	Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C88.9	Злокачественные иммунопролиферативные болезни, неуточненные	41.50	Полная спленэктомия
		86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
		41.98	Другие манипуляции на костном мозге
		99.791	Заготовка стволовых гемопоэтических клеток крови для аутотрансплантации

Скачать (ссылка с МКБ-10): <https://mkb-10.com/index.php?pid=1456>

<b>МКБ-11</b>	
2A81	Диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы
2A81.0	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
2A81.1	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
2A81.2	Плазмобластная лимфома
2A81.3	Лимфоматоидный гранулематоз
2A81.4	Крупно-В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
2A81.5	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы
2A81.6	Вирус Эпштейна-Барр-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома пожилых людей
2A81.7	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением
2A81.8	ALK-положительная В-крупноклеточная лимфома
2A81.9	Первичная выпотная лимфома
2A81.A	Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей»
2A81.Y	Другие уточненные диффузные В-крупноклеточные лимфомы
2A81.Z	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, не уточненная
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947</a>	

- **Дата разработки и пересмотра протокола:**

2025/2030 год.

- **Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов:** Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

**ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:**

- **Члены междисциплинарной рабочей группы**

1. Юсупбеков Абдорбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
2. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
3. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;

4. Гофур-Охунов Мирзаали Алёрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников;
5. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионального хосписа города Самарканда;
6. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии.

**- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:**

1. Ходжаев Абдувохид Валиевич – д.м.н., профессор, Председатель Ассоциации онкологив Узбекистана;
2. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
3. Туйджанова Хожиниса Хашимовна – заведующий облечения 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;
4. Имамов Олим Абдилходжаевич – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
5. Исраилова Феруза Абдухамидовна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
6. Хушвакова Сабина Уткировна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
7. Равшанова Насиба Бердиёровна – заведующий отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
8. Израилбекова Камила Шавкатовна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
9. Норбекова Мунира Хамроқуловна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
10. Ниёзова Шахноза Хамойдиновна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
11. Мансурова Гуля Баходировна – заведующий отделения радиологии РСНМПЦОиР;

**- Рецензенты:**

**Из республики:**

Исхаков Элдор Жасурович – д.м.н. заведующий кафедры онкологии и гематологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников;

**Из зарубежа:**

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабад, Индия;

- **Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы:** заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 22 мая 2025 года.

- **Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5** Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

**Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:**

**Из республики:**

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

**Из зарубежья:**

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

**Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:**

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

**Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АллоТКМ	–	Аллогенная трансплантация костного мозга
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза
АутоТКМ	–	Аутологичная трансплантация костного мозга
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
АТ-3	–	Антитромбин-3
АРТ	–	Антиретровирусная терапия
БПВ	–	Безпрогрессивная выживаемость
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ	–	Вирус иммунодефицита человека
ВПВ	–	Верхняя полая вена
В-ЛЛ	–	В-лимфобластная лимфома
ВДХТ	–	Высокодозная химиотерапия
ГГТП	–	Гаммаглутамилтранспептидаза
Гр	–	Грей
ГСК	–	гемопоэтические стволовые клетки
Г-КСФ	–	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДВККЛ	–	Диффузная В-крупноклеточная лимфома
Ед	–	Единица измерения
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
ИФТ	–	Иммунофенотипирование
ИХЛ	–	Иммунохемилюминисценция
ИГХ	–	Иммуногистохимия
КП	–	Клинический протокол
КТ	–	Компьютерная томография
КЩС	–	Кислотно-щелочное состояние
КМ	–	Костный мозг
кЛХ	–	Классическая Лимфома Ходжкина

ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛБ	–	Лимфома Беркитта
ЛТ	–	Лучевая терапия
ЛПЗ	–	Лимфопролиферативное заболевание
ЛЖ	–	Левый желудочек
Мг	–	Миллиграмм
МЕ	–	Международная единица
МКБ	–	Международная классификация болезней
Мл	–	Миллилитр
МНО	–	Международное нормализованное отношение
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
НХЛ	–	Неходжкинская лимфома
ОАК	–	Общий анализ крови
ОГК	–	Органы грудной клетки
ОБП	–	Органы брюшной полости
ОМТ	–	Органы малого таза
ОВ	–	Общая выживаемость
ПХТ	–	Полихимиотерапия
ПО	–	Полный ответ
ПР	–	Прогрессия
ПЦР	–	Полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	–	Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
ПВ	–	Протромбиновое время
ПТИ	–	Протромбиновый индекс
ПМДВККЛ	–	Первична медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома
ПЛ-ЦНС	–	Первична лимфома центральной нервной системы
ПБЛ	–	Плазмобластная лимфома
РКИ	–	Рандомизированное клиническое исследование
СМЖ	–	Спинно-мозговая жидкость

СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
ССС	–	Сердечно-сосудистая система
СТ	–	Стабилизация
СН	–	Сердечная недостаточность
СРБ	–	С-реактивный белок
СЗП	–	Свежезамороженная плазма
ТГСК	–	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	–	Трансплантация костного мозга
Т-ЛЛ	–	Т-лимфобластная лимфома
УД	–	Уровень доказательности
УЗДГ	–	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
ФГДС	–	Фиброгастродуоденоскопия
ФДГ	–	Фтордезоксиглюкоза
ХТ	–	Химиотерапия
ЦНС	–	Центральная нервная система
ЧО	–	Частичный ответ
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭХО-КГ	–	Эхокардиография
ЭБВ	–	Эбштейн Барр вирус
ХГЧ	–	Хорионгонадотропин человека
ЯМРТ	–	Ядерно-магнитная резонансная томография
Ara-C	–	Цитарабин
aaPI	–	Age adjusted international prognostic index
ABC	–	Activated B-cell
CALGB	–	Cancer and Leukemia Group B
CD	–	Кластер дифференцировки
CNS-IPI	–	Central nervous system - international prognostic index
DEL	–	Dual Expression Lymphomas
EBMT	–	European Group for blood and Marrow

ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
FISH	– Fluorescence in situ hybridization
GCB	– Germinal center B-cell
HLA	– Система лейкоцитарных антигенов человека
HGBL	– High grade B-cell lymphoma
IPI	– International prognostic index
IFRT	– Involved-field radiation therapy
NCCN	– National comprehensive cancer network
NOS	– Not otherwise specified
ProBNP	– Мозговой натрийуретический гормон
TRM	– Treatment-related mortality

## Оглавление

<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ</b> .....	<b>5</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ</b> .....	<b>72</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ</b> .....	<b>85</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ</b> .	<b>97</b>

**- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:**

- Врачи- онкологи;
- Врачи-гематологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

**- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии:** взрослые (старше 18 лет).

**- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:**

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>1</b>	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
<b>2</b>	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинич. исследований, с применением мета-анализа
<b>3</b>	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
<b>4</b>	Несравнительные исследования, описание клинического случая
<b>5</b>	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>1</b>	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
<b>2</b>	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
<b>3</b>	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
<b>4</b>	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»

<b>5</b>	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов
----------	---

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УУР	Расшифровка
<b>A</b>	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>B</b>	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)
<b>C</b>	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)

## 2. Основная часть

### - Введение

Лимфому можно классифицировать как индолентную или агрессивную. Индолентные лимфомы растут медленнее и могут проходить периоды, когда они «спят» и не причиняют никакого вреда. Эти лимфомы часто не требуют немедленного лечения. Агрессивные неходжкинские лимфомы - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

### - Общая характеристика нозологии

#### **Агрессивные В-клеточные лимфомы**

По течению заболевания неходжкинские лимфомы делятся на индолентные и агрессивные.

**Агрессивные неходжкинские лимфомы** - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

**Диффузные В-крупноклеточные лимфомы** - В-клеточная опухоль, образованная диффузным пролифератом из среднего и крупного размера лимфоидных клеток. Среди диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфом выделяют отдельные клинико- морфологические категории, исходя из

морфологических, иммунофенотипических, молекулярных, биологических и клинических характеристик. Лимфомы, которые не соответствуют специфическим критериям определенной клинико-морфологической категории диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, называют диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, неуточненной [1].

ДВККЛ являются наиболее распространенными лимфоидными новообразованиями у взрослых, составляя примерно 30% всех неходжкинских лимфом (НХЛ), диагностируемых ежегодно [2]. В возрасте до 18 лет частота заболеваемости ДВККЛ не превышает 8-10%. Риск развития опухоли увеличивается с возрастом и значительно выше у людей с серопозитивностью на вирус гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека. [3]. Медиана возраста составляет 64 года. Несколько чаще болеют мужчины[1].

**Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома** - представляет собой отдельный подтип НХЛ, который гистологически неотличим от ДВККЛ, с первичным очагом заболевания в переднем средостении. Средний возраст 35 лет. Заболеваемость преобладает у женщин[4,5].

ПМ-ДВККЛ возникает из В-клеток тимуса с начальным местно-региональным распространением на надключичные, шейные, прикорневые узлы, в средостение и легкие. Клинические симптомы могут быть связаны с быстрым ростом новообразования средостения, включая синдром верхней полой вены, выпот в перикард и плевральный выпот[4].

**В-клеточная лимфома неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина (Лимфома серой зоны)** - В классификации ВОЗ эта В-клеточная лимфома с признаками, характерными как для классической лимфомы Ходжкина, так и для диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, особенно первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, отнесена к пограничной категории, названной В-клеточной лимфомой неклассифицируемой с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина[1]. Чаще всего эти лимфомы возникают в средостении. Обычно они наблюдаются у мужчин, средний возраст 20-40 лет. Имеет более плохой клинический прогноз, чем КЛХ или ПМ-ДВККЛ[2].

**В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с двойной или тройной поломкой (транслокацией) “double-hit” или “triple-hit”- агрессивные** В-клеточные лимфомы, характеризующиеся транслокациями генов MYC и BCL2 и/или BCL6. Категория объединяет все В-клеточные лимфомы (кроме фолликулярной лимфомы и В-лимфобластного лейкоза/лимфомы) с перестройками генов MYC и BCL2 и/или BCL6. Эти перестройки генов можно обнаружить с помощью стандартного кариотипирования, FISH или других методов молекулярной диагностики[1]. Эти лимфомы развиваются преимущественно у

пациентов пожилого возраста. Медиана возраста составляет 60-70 лет. Несколько чаще болеют мужчины[1]. ДВККЛ, которые иммуногистохимически экспрессируют белки МУС и BCL2, но цитогенетически отрицательны на поломки, не относятся к данной группе агрессивных В-клеточных лимфом, так называемые лимфомы с двойной экспрессией (Dual Expression Lymphomas). Эти лимфомы так же имеют плохой прогноз по сравнению с классической ДВККЛ, но в настоящее время лечение не отличается от терапии типичных случаев ДВККЛ[6].

**Лимфома Беркитта** – это опухоль, субстратом которой являются атипичные мономорфные В-лимфоциты среднего размера с базофильной цитоплазмой несущие перестройку гена с-МУС, экспрессирующие маркеры центра фолликула и обладающие высокой пролиферативной активностью[7]. В текущей классификации ВОЗ указано три клинических варианта ЛБ[8]:

1 *Эндемический* - наиболее распространенная форма злокачественных новообразований у детей, встречающаяся в экваториальной Африке, и большинство случаев связано с Эпштейн-Барр вирусом.

2. *Спорадический* - составляют от 1% до 2% всех лимфом взрослых, могут быть связаны с ЭБВ-инфекцией примерно в 30% случаев.

3. *ЛБ, ассоциированная с иммунодефицитом* - встречается в основном у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, у людей с врожденным иммунодефицитом и у некоторых пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток .

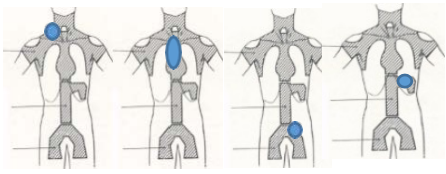
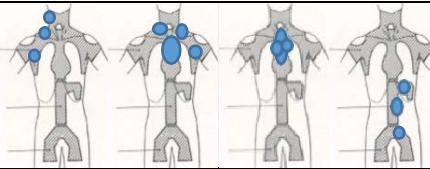
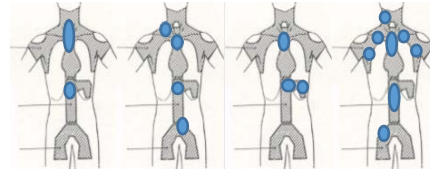
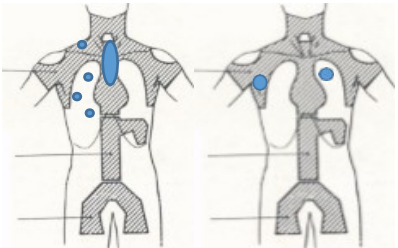
**ДВККЛ, трансформированная** - данный вид лимфомы возникает как следствие трансформации зрелоклеточных индолентных НХЛ (в частности, лимфомы из малых лимфоцитов/хронического лимфолейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии и некоторых других).

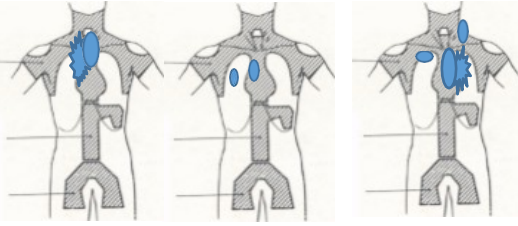
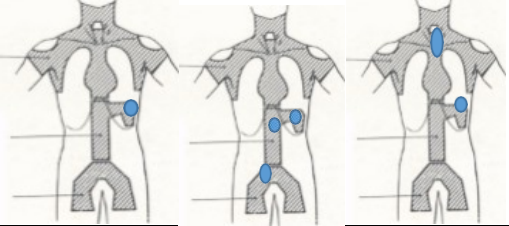
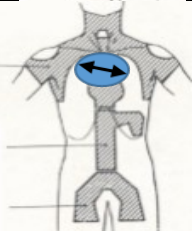
**Лимфобластная лимфома** – категория лимфобластных лимфом включает два заболевания: Т-лимфобластная лимфома/лейкоз (90%) и В-лимфобластная лимфома/лейкоз (10%), с экстрамедуллярными очагами поражения[2]. Термин «Влимфобластная лимфома» используют в случаях отсутствия или минимального вовлечения крови и костного мозга (менее 25% лимфобластов в костном мозге). Патологический процесс главным образом развивается в лимфатических узлах и экстранодально[1]

**ВИЧ-ассоциированные лимфомы** – наиболее распространенными подтипами НХЛ у пациентов, живущих с ВИЧ являются ДВККЛ, ЛБ и первичная лимфома центральной нервной системы. Заболеваемость лимфомой Ходжкина и индолентной лимфомой также выше у людей, живущих с ВИЧ, но они встречаются гораздо реже, чем ЛБ или ДВККЛ. Плазмобластная лимфома является менее распространенной формой системных лимфом, составляя менее 5% лимфом у людей, живущих с ВИЧ [9]

Совместно с определением патоморфологического варианта ДВККЛ, у каждого пациента с ДВККЛ должна быть определена стадия заболевания согласно классификации Ann Arbor [10], а также группа риска согласно одной из прогностических моделей для ДВККЛ [11-13]

### Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold [10]

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры <sup>1</sup>	
Стадия II	Поражение двух или более <sup>2</sup> лимфатических зон по одну сторону диафрагмы <sup>3</sup>	
Стадия III	Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы <sup>4</sup>	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов.</li> <li>• Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.</li> <li>• Поражение печени и/или костного мозга.</li> </ul>	
Для всех стадий		
A	Отсутствие признаков B-стадии.	
B <sup>5</sup>	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления.</li> <li>• Ночные профузные поты</li> <li>• Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев</li> </ul>	

E <sup>6</sup>	<p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только региональных лимфатических узлов</li> <li>• При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани</li> </ul>	
S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)	
X <sup>7</sup>	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс <sup>8</sup> более 1/3	

<sup>1</sup> К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

<sup>2</sup> При диффузной В-клеточной лимфоме для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II<sub>4</sub>).

<sup>3</sup> Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

<sup>4</sup> Рекомендуется различать стадию III<sub>1</sub>, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III<sub>2</sub>, с поражением забрюшинных лимфузлов.

<sup>5</sup> Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

<sup>6</sup> Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

<sup>7</sup> Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

<sup>8</sup> Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

### Стратификация группы риска:

#### Международный прогностический индекс (IPI) для всех пациентов[11].

Стадия III-IV по AnnArbor	Низкий риск 0 балл
ЛДГ > нормы	Низкий/промежуточный риск 1 балл
ECOG 2-4	Высокий/промежуточный риск 2 балла
	Высокий риск 3 балла
	1 критерий – 1 балл

#### Международный прогностический индекс (NCCN-IPI) [12]:

Возраст 40-60 лет	1 балл	Низкий риск 0-1 балл Низкий/промежуточный риск 2-3 балла Высокий/промежуточный риск 4-5 балла Высокий риск 6 и более баллов 1 критерий = 1 балл
Возраст >60 и <75 лет	2 балла	
Возраст ≥75 лет	3 балла	
ЛДГ норма	0	
ЛДГ выше 1 или 3 норм	1 балл	
ЛДГ выше более 3 норм	2 балла	
ECOG ≥2	1 балл	
Стадия III-IV по AnnArbor	1 балл	
Экстранодальное поражение (КМ, ЦНС, печень/ЖКТ, легкие)	1 балл	

#### Прогностическая модель для оценки риска поражения ЦНС (CNS-IPI) [13]:

Возраст >60	Низкий риск 0-1 балл Промежуточный риск 2-3 балла Высокий риск 4-6 баллов или поражение надпочечника *1 критерий – 1 балл
ЛДГ выше нормы	
ECOG ≥1	
Стадия III-IV по AnnArbor	
>1 экстранодальное поражение	
Поражение почки или надпочечника	

## **Дополнительные показания к профилактике со стороны ЦНС независимо от оценки риска ЦНС[13]:**

- ВИЧ-ассоциированная лимфома;
- Лимфома яичка;
- В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности с транслокациями MYC и BCL2, и/или BCL6, HGBL NOS;
- Первичная кожная ДВККЛ (“leg type”);
- Стадия IЕ ДВККЛ груди.

### **- Диагностические критерии:**

- Решающее значение для верификации диагноза лимфомы являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Дополнительные методы необходимы для определения распространенности опухолевого процесса и стратификации пациентов по группам риска. [3]
- Диагноз должен быть установлен на основании исследования хирургически удаленного (резекция) лимфоузла или участка экстранодального поражения, при этом количество материала должно быть достаточным для фиксации в формалине и приготовления парафиновых блоков. Обязательно выполнение адекватного иммуногистохимического исследования.
- Панель ИГХ для В-клеточных лимфом должна включать[2]: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF4/MUM1, MYC с или без анализа маркеров клеточной поверхности методом проточной цитометрии: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20.
- Дополнительные иммуногистохимические исследования для установления подтипа лимфомы: cyclinD1, kappa/lambda, CD30, CD138, Epstein-Barr virus in situ hybridization, ALK, HHV8, SOX11.
- Жалобы, анамнез, данные физического исследования играют важную роль в диагностике и дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний, но неспецифичны в связи с чем не относятся к диагностическим критериям [3].
- Диагноз устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 [3].

## **3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.**

### - Жалобы и анамнез:

- увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное);
- кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения;
- отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены;
- тяжесть в левом подреберье – за счет увеличения селезенки;
- общая слабость, повышенная утомляемость;
- **В-симптомы:** повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время; снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев).

### - Физикальные обследования:

- идентификация пальпируемых лимфоузлов и органомегалии представлена одним или несколькими узлами;
- увеличение лимфоузлов различной локализации;
- увеличение размеров печени и селезенки.

### - Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: ОАК может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный лейкоцитоз. Часто отмечается ускорение СОЭ до значительных цифр. Анемия наблюдается редко и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком;
- Биохимический анализ крови – лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевая кислота, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов;
- Гистологическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- Иммуногистохимическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- Гистологическое исследование гребня подвздошной кости – обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. В случае первичного поражения костного мозга, трепанобиопсия должна выполняться в рестадировании и при завершении терапии. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата [3].

## **- Инструментальные исследования:**

- ПЭТ/КТ – для более точного стадирования процесса в дебюте заболевания, а также адекватной оценки ответа на лечение, в том числе при подозрении на рецидив заболевания является необходимым проведение позитронно эмиссионной томографии, совмещенную с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами [3, 14-16].
- КТ с контрастированием (органов брюшной полости, малого таза, шеи) – при невозможности проведения ПЭТ/КТ рекомендуется выполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [3].
- УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов.
- МРТ-головного мозга – при подозрении на поражение головного мозга

## **- Перечень обязательных исследований на стационарном уровне:**

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование)\*
13. Гистологическое исследование гребня подвздошной кости\*\*
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. УЗИ ОБП+почек
18. ПЭТ/КТ всего тела\*\*\*
19. КТ с контрастированием\*\*\*\*

## **- Перечень дополнительных исследований по показаниям:**

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
14. Миелограмма
15. ИФТ периферической крови
16. Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
17. Стандартное –цитогенетическое исследование
18. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
19. Рентгенография придаточных пазух носа;
20. Ортопантограмма;
21. Компьютерная томография грудного сегмента
22. КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
27. Спирография.
28. МРТ-головного мозга
29. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
30. Холтеровское – мониторирование ЭКГ

\* В случае если не было проведено ранее.

\*\* В дебюте заболевания (в случае если ранее не было проведено) и при рестадировании (в случае изначального поражения костного мозга).

\*\*\* В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение.

\*\*\*\* В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ.

**- Показания для консультации специалистов:**

- **гепатолог** – для диагностики и лечения заболеваний печени;
- **гинеколог** – беременность, метrorрагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов; для диагностики и лечения заболеваний репродуктивной системы;
- **дерматовенеролог** – диагностика и лечение кожновенерологических заболеваний;
- **инфекционист** – по показаниям;
- **кардиолог** – для коррекции/подбора базисной терапии при АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности; для диагностики и лечения заболеваний ССС;
- **невропатолог** – по показаниям;
- **нейрохирург** – определение показаний для нейрохирургических вмешательств;
- **нефролог (эфферентолог)** – для диагностики и лечения заболеваний почек;
- **онколог** – диагностика солидных опухолей;
- **оториноларинголог** – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- **офтальмолог** – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;
- **психиатр** – диагностика и лечение психических расстройств;
- **психолог** – для диагностики и коррекции психологических расстройств (депрессия, анорексия и т.п.);
- **проктолог** – анальная трещина, парапроктит;
- **торакальный хирург** – для определения показаний и проведения плевральной пункции, биопсии легкого;
- **реаниматолог** – нарушение витальных функций;
- **ревматолог** – подозрение на диффузное заболевание соединительной ткани;
- **трансфузиолог** – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- **уролог** – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- **фтизиатр** – диагностика туберкулеза;
- **хирург** – определение показаний для хирургических вмешательств;
- **челюстно-лицевой хирург** - инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы;
- **врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению** – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);

- **Диагностический алгоритм:**

Диагностический алгоритм включает в себя выявление образования или увеличенных лимфоузлов с помощью методов лучевой диагностики, проведение биопсии и/или удаление выявленного образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. В зависимости от клинической ситуации перечень диагностических мероприятий может быть расширен.

**Схема 1. Алгоритм диагностики лимфопролиферативных заболеваний**



- Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 1. Основные В-клеточные крупноклеточные лимфомы в соответствии с текущей классификацией лимфом ВОЗ, с кратким описанием их основных характеристик (гистологические характеристики, иммунофенотип и генетические изменения) [1,2].

В-клеточные новообразования	Гистологические характеристики	Иммуногистохимические характеристики	Генетические особенности
ДВККЛ	<p>В пораженных лимфатических узлах или других органах обнаруживается диффузный пролиферат из лимфоидных клеток средних или крупных размеров, который полностью или частично замещает предсуществующую нормальную ткань. Выделяют три наиболее распространенных цитологических варианта диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• центробластный</li> <li>• иммунобластный</li> <li>• анапластический.</li> </ul> <p>При центробластном варианте преобладают клетки с овальными или округлыми пузырьковидными ядрами с несколькими ядрышками возле ядерной мембраны и скудной умеренно базофильной цитоплазмой. Иммунобластный</p>	<p>Опухолевые клетки экспрессируют CD20, CD79a, PAX5, CD10 (30- 50%), BCL6 (60-90 %), MUM1 (35-65%), BCL2 (47-84 %) и CD5 (5-10%). В некоторых случаях, особенно в анапластическом варианте, возможна экспрессия CD30.</p> <p>Пролиферативная активность (Ki-67) обычно &gt; 40%, иногда может быть &gt; 90 %. На основании экспрессии 3-х иммуногистохимических маркеров (CD10, BCL6 и MUM1), используя алгоритм Ханса, ДВККЛ, можно разделить на два подтипа - с фенотипом клеток герминативного центра (GCB) и активированные В-клетки (non-GCB или ABC тип).</p>	<p>В 30% случаях обнаруживается перестройка BCL6 (3q27). В 20-30% возможна транслокация t(14;18), затрагивающая ген BCL2. В 8-14 % случаях имеется перестройка гена MYC (8q24). При ДВККЛ, GCB фенотипа экспрессированы гены В-лимфоцитов герминативном центре. Обычно обнаруживают транслокацию BCL2 и мутации генов EZH2 и GNA13. При ДВККЛ, non-GCB фенотипа активирован NFκB каскад, каскад В-клеточных рецепторов и находят мутации в генах MYD88, CARD11 и CD79B.</p>

	вариант характеризуется преобладанием крупных лимфоидных клеток. Анапластический вариант характеризуется наличием крупных плеоморфных клеток с ядрами причудливой неправильной формы и различным количеством цитоплазмы. Нередко встречаются многоядерные клетки.	Опухоли с экспрессией CD10, а также CD10-, но BCL6+ и MUM1-, относятся к лимфомам с GCB фенотипом. Все другие относятся к nonGCB подтипу.	
<b>ПМ-ДВККЛ</b>	В очагах поражения обнаруживают диффузный пролиферат из клеток среднего и большого размера с круглыми или овальными ядрами и объемной бледной цитоплазмой. Опухолевые клетки расположены на фоне выраженного фиброза. Тонкие пучки коллагеновых волокон окружают отдельные клетки лимфомы или их группы. Иногда встречаются крупные плеоморфные клетки и/или клетки типа ШтернбергаРид.	Клетки лимфомы экспрессируют CD20, CD79a, PAX5, CD23, CD10 (25 %), BCL6 (45-100 %), BCL2 (55-80 %), OCT-2, BOB.1, слабо CD30 (80 %), MUM1 (75%).	Цитогенетические аномалии, характерные для ПМ-ДВККЛ, включают увеличение хромосомы 9p24 (с участием JAK2 у 50–75% пациентов) и хромосомы 2p15 (с участием cREL, кодирующей члена семейства факторов транскрипции NF-κB) и потерю хромосомы 1p, 3p, 13q, 15q и 17p.
<b>ЛБ</b>	образована диффузным пролифератом из клеток средних размеров с многочисленными митозами и высокой скоростью пролиферации. Классическое описание включает картину «звездного неба» из-за присутствия многочисленных реактивных	Клетки экспрессируют CD20, CD79a, PAX5, CD10, BCL6. Отсутствует экспрессия BCL2, CD5, MUM1, TdT, CD34.Ki-67 почти 100 %	характеризуется транслокацией гена MYC с 8q24 к региону гена тяжелой цепи иммуноглобулинов (14q32) или, реже, к локусам легких цепей каппа- (2p12) или лямбда- (22q11) Примерно в 10% случаев с

	макрофагов. Опухолевые клетки содержат круглые ядра с мелкозернистым хроматином и многочисленными базофильными ядрышками, базофильную вакуолизированную цитоплазму		помощью FISH не удастся выявить транслокацию MYC. В этом случае может выявляться абберация 11q
<b>В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с двойной или тройной поломкой (транслокацией) “double-hit” или “triple-hit”</b>	Эти лимфомы характеризуются переменными морфологическими признаками. Чаще всего опухоль имеет вид диффузной крупноклеточной Вклеточной лимфомы с пролифератом из крупных лимфоидных клеток типа центробластов или иммунобластов. Встречаются варианты, морфологически похожие на лимфому Беркитта или с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной Вклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта. В последнем случае обнаруживается диффузный пролиферат из довольно однообразных клеток средних размеров с картиной «звездного неба» из-за присутствия реактивных макрофагов, многочисленных фигур митозов и высокой скорости пролиферации. Также могут проявляться бластоидные черты строения опухолевых клеток, как в	Клетки экспрессируют CD20, CD79a, PAX5, CD10 (75- 90 %), BCL6 (75-90%) и BCL2, отсутствует экспрессия TdT и cyclinD1. Примерно в 20% случаев экспрессирован MUM1, главным образом в опухолях с морфологией диффузной крупноклеточной Вклеточной лимфомы, иммунофенотипом активированных Вклеток и перестройками генов MYC и BCL6. Лимфомы с двойной транслокацией MYC и BCL2 обычно имеют фенотип В-лимфоцитов герминативных центрах (фенотип GCB). Индекс Ki-67 > 90%	Во всех есть транслокация 8q24/MYC. Ген MYC чаще переносится к одному из генов иммуноглобулинов (обычно к IGH, реже к IGK или IGL), однако почти в 40 % случаев происходят транслокации MYC к другим партнерам, такие как t(8;9)(q24;p13) и t(3;8)(q27;q24). Во всех случаях перестроен BCL2 (18q21) и/или BCL6 (3q27). В большинстве случаев находят комплексный кариотип и мутации TP53.

	лимфобластной лимфоме или бластоидном варианте лимфомы из клеток мантии		
<b>В-клеточная лимфома неклассифицируемая, с признаками, промежуточным и между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина (Лимфомы серой зоны)</b>	Возможны разнообразные морфологические проявления с различными цитологическими характеристиками. В одних случаях видны скопления крупных центробластоподобных клеток на диффузнофиброзном фоне, что похоже на первичную медиастинальную Вклеточную лимфому или диффузную крупноклеточную Вклеточную лимфому. В других - находят плеоморфные опухолевые клетки, похожие на лакунарные клетки или клетки Ходжкина на фоне фиброзных дуг, как в классической лимфоме Ходжкина. Можно встретить разрозненные эозинофильные гранулоциты, лимфоциты и гистиоциты, а также очаговый некроз.	В случаях с морфологическими признаками классической лимфомы Ходжкина опухолевые клетки обычно экспрессируют CD45, CD20, CD79a, CD30, иногда CD15. В других случаях — с морфологическими признаками первичной медиастинальной Вклеточной лимфомы — опухолевые клетки обычно экспрессируют CD30, CD15 и не экспрессируют CD20 и CD79a. В опухолевых клетках выражена экспрессия PAX5, OCT2 и BOB1. Гибридизация in situ с РНК ВЭБ дает отрицательный результат	Более чем в половине случаев выявляют добавочные фрагменты и амплификацию генов JAK2 и PDCD1LG2.

## 4. Тактика лечения на амбулаторном уровне.

### 1) Немедикаментозное лечение (режим, диета и пр. лучевое):

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

### 2) Медикаментозное лечение:

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Тактика ведения на амбулаторном уровне сводится к выявлению, своевременному направлению к гематологу/онкологу пациентов с подозрением на ЛПЗ, а также пациентов находящихся на диспансерном учете с установленным диагнозом. Обезболивающая и другая симптоматическая терапия по показаниям. Пациентам с верифицированным диагнозом возможно применение поддерживающей терапии Леналидомидом по заключению гематолога/онколога (смотрите подпункт 5.3).

Обезболивающая и другая симптоматическая терапия по показаниям.

Таблица-1

**Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):**

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	-
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С

	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	-
	Хлоргексидин	Наружное	-
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://nrchd.kz/ru/">https://nrchd.kz/ru/</a>		

### 3) Хирургическое вмешательство:

проводится по индивидуальным показаниям

### 4) Дальнейшее ведение.

- Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТКТ через 3 месяца от завершения инициальной терапии.

- Пациентам, завершившим лечение по поводу ДВККЛ с достижением ПО или ЧО, рекомендуется динамическое наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно [17]. Динамическое наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год. Для пациентов, получавших антрациклины в сочетании с облучением средостения – исследование функции сердца (ЭКГ и ЭхоКГ) и легких (спирография).
- В случае применения лучевой терапии на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно.
- КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-месяцев в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям.
- ПЭТКТ проводится в случае если последний ПЭТКТ соответствовал 4-5b Deauville для подтверждения полного ответа/в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [17].

#### **5) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.**

- Всем пациентам с ДВККЛ, после 3-4 курсов химиотерапии и после завершения всей программы лечения, необходима оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом [17].
- Оценку эффективности проведенной терапии необходимо проводить согласно критериям Lugano (см. приложение 3).
- Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 4).
- При проведении АллоТКМ наблюдение проводится согласно протоколу аллогенной родственной/неродственной трансплантации костного мозга в течении 5-ти лет с мониторингом минимальной остаточной болезни (методом ПЦР, FISH, NGS) и донорского химеризма.

### **5. Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи.**

#### **1) Показания для плановой госпитализации:**

- Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения
- Проведение биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии

- Проведения мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
- Проведение аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Контрольное обследование перед/после Ауто/Алло-ТКМ.

## 2) Показания для экстренной госпитализации:

1. Соматически тяжелый пациент (ECOG $\geq$ 3 баллов):

- ✓ Опухолевая интоксикация, синдром сдавления
- ✓ Тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии.
- ✓ Полиорганная недостаточность в следствии основного заболевания

2. Фебрильная нейтропения

## 6. Тактика лечения на стационарном уровне.

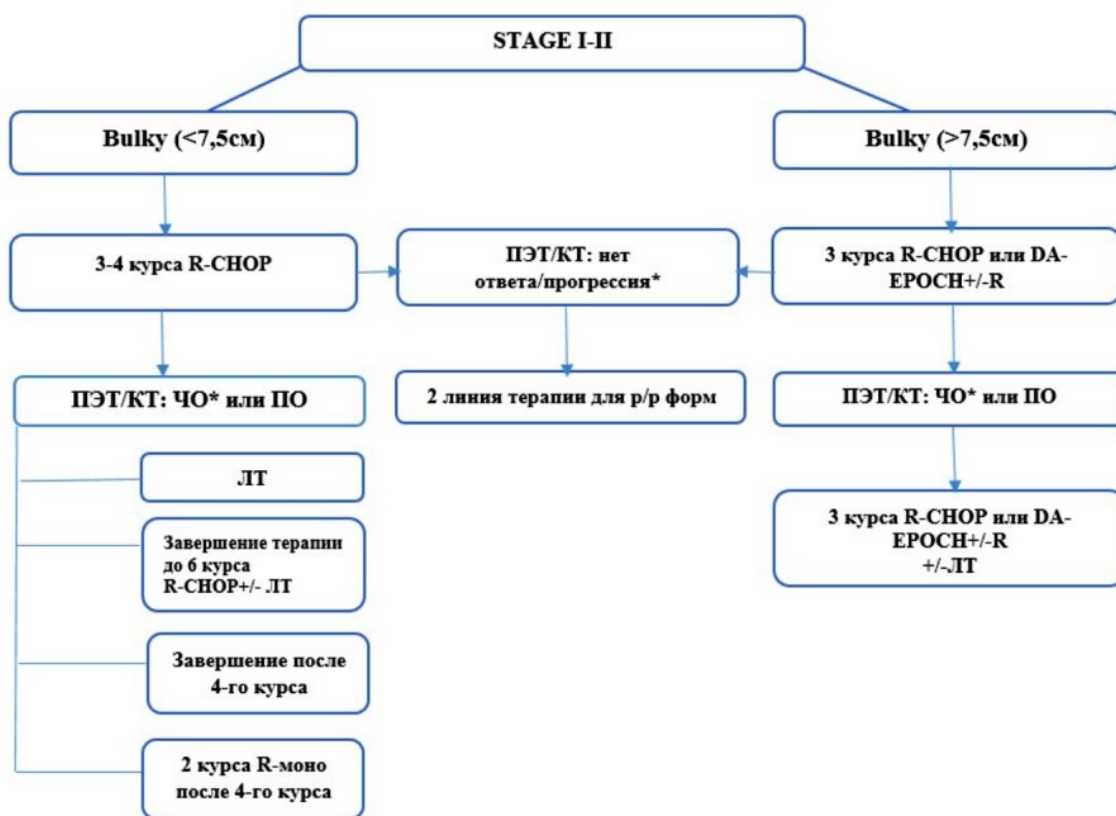
1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы).

### Первая линия терапии:

- Пациентам до 60 лет ДВККЛ I-II стадии (без объемного поражения «bulkydisease») рекомендовано проведение от 3 до 6 курсов полихимиотерапии по схеме R-СНОР с выполнением рестадирирования [18]. При отсутствии ответа и/или при наличии признаков прогрессирования ДВККЛ пациент переводится на 2 линию терапии для рефрактерных/рецидивирующих форм.
- При достижении ПО или ЧО ответа на терапию R-СНОР рекомендовано выполнение консолидирующей лучевой терапии на зоны исходно поражённых лимфатических узлов и/или экстранодального поражения или завершение терапии.
- В исследовании SWOG-0014, в котором оценивали 3 курса R-СНОР с последующей лучевой терапией вовлеченного поля у пациентов с по крайней мере одним неблагоприятным фактором по IPI (n = 60), 4-летняя БПВ составила 88% после среднего периода наблюдения 5 лет; соответствующая 4-летняя ОВ составила 92%[19,20].
- При лимфоме яичка после завершения лечения следует провести лучевую терапию мошонки[2].
- Пациентам, которые не являются кандидатами на химиоиммунотерапию, рекомендуется ЛТ на вовлеченные зоны[2].

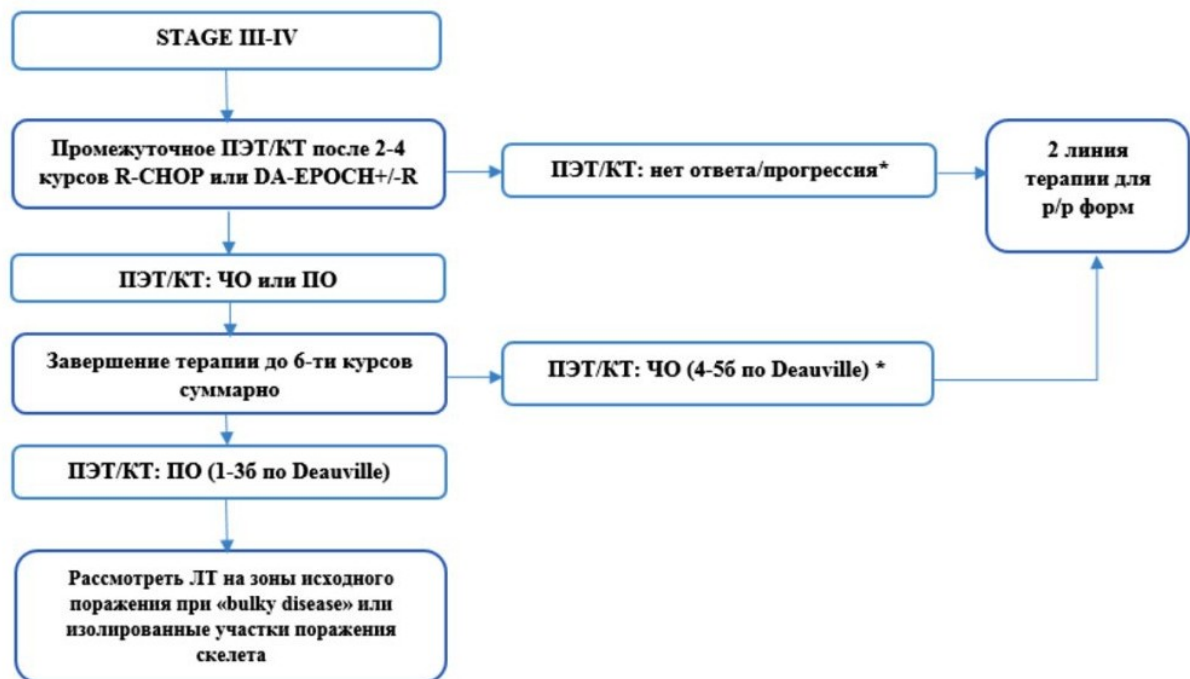
Схема 2-3.

## Алгоритм инициальной терапии ДВККЛ пациентов до 60 лет в зависимости от стадии заболевания по Ann-Arbor



*\*NB! При ПЭТ/КТ+ (позитивных) результатах рекомендована повторная биопсия перед изменением курса лечения.*

Пациентам до 60 лет с III-IV стадии ДВККЛ рекомендовано проведение 3-4 курсов R-СНОР или DA-ЕРОСН+/-R с последующим рестадирированием. При достижении ответа, рекомендовано продолжить терапию до 6-го курса с планированием консолидирующей лучевой терапии на зоны с исходно массивными опухолевыми образованиями («bulky disease») и/или изолированными очагами поражения костей. Если результаты ПЭТ-сканирования положительны (4-5b Deauville) после 6 курсов, пациент должен рассматриваться как кандидат на высокодозную химиотерапию с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (ВДХТ+Ауто-ТГСК)[2].



*\*NB! При ПЭТ/КТ+ (позитивных) результатах рекомендована повторная биопсия перед изменением курса лечения.*

- Контрольное ПЭТ/КТ после ЛТ рекомендуется проводить не менее чем через 8 недель после ЛТ. Ложноположительные результаты могут быть вызваны изменениями после лечения[2].
- R-СНОР в общей сложности 6 курсов, является предпочтительным режимом для пациентов с III-IV стадией ввиду меньшей токсичности по сравнению с другими режимами. DA-ЕРОСН-R также включен в качестве альтернативной схемы для отдельных пациентов [19, 21].
- Пациенты без ответа на лечение или с прогрессирующим заболеванием должны получать терапию, по схемам для рецидивирующего или рефрактерного заболевания.
- Пациентам с высоким риском вовлечения ЦНС (4-6 баллов по CNS-IPI), а также пациентам с ВИЧ-ассоциированной лимфомой, лимфомой яичка, лимфомой высокой степени злокачественности с транслокацией MYC, BCL-2 и/или BCL-6, лимфомой высокой степени злокачественности, неклассифицируемой, или ДВККЛ с вовлечением почек или надпочечников, рекомендовано проведение профилактики рецидива ЦНС, включающая 4 интратекальных введения метотрексата (12-15 мг), цитарабина(30 мг), и дексаметазона (4мг) и/или 2 системных введения высоких доз метотрексата (1,5-3 г/м<sup>2</sup>) во время 2-4 курсов химиотерапии [13,22].
- Одновременное применение высоких доз метотрексата с DA-ЕРОСН может привести к неприемлемой токсичности.

**Лечение рецидивов/рефрактерное течения:**

- Пациентам с рецидивирующим/рефрактерным течением ДВККЛ рекомендуется проведение ХТ по любой из схем терапии 2-й линии с перспективой аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Аутологичная ТГСК по-прежнему считается стандартом терапии пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ДВККЛ, достигшим ЧО или ПО на 2-ю линию химиотерапии [23].
- Эффективные схемы второй линии для пациентов, которые являются кандидатами на ВДХТ+АутоТГСК: R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и цисплатин), R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин и этопозид), R-DHAX (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин) или R-GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин или карбоплатин)[2]
- Ритуксимаб следует включить в терапию второй линии, если рецидив наступил более чем через 6 месяцев от завершения лечения и наличия сохраняющейся CD20+ позитивности по данным ИГХ. Ритуксимаб часто не следует назначать пациентам с первичной рефрактерной болезнью.
- Нет данных и рекомендаций по консолидирующей терапии после ауто-ТГСК для ДВККЛ.
- Ауто-ТГСК пациентам с рефрактерным заболеванием, не отвечающим на терапию спасения не показана.
- Пациенты, рецидивирующие после ауто-ТГСК, обычно имеют плохой прогноз. Терапевтические возможности ограничены.
- Алло-ТГСК считается вариантом лечения пациентов с ДВККЛ, у которых наблюдается рецидив или прогрессирование после ауто-ТГСК. Алло-ТГСК следует рассматривать у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний.

## **Рекомендуемые схемы 2-й линии терапии для кандидатов на ТКМ.**

### **Предпочтительные режимы:**

- DHAP ± ритуксимаб [24].
- DHAX ± ритуксимаб [25,26].
- GDP ± ритуксимаб [27].
- ICE ± ритуксимаб [28].

### **Другие рекомендуемые режимы**

- ESHAP ± ритуксимаб [29].
- GemOx ± ритуксимаб [30].

## **Лечение отдельных подтипов ДВККЛ: Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМ-ДВККЛ):**

- Предпочтительным является проведение химиотерапия DA-EPOCH+/-R. Пациентам до 60 лет рекомендовано проведение 6-ти курсов по схеме

DAEPOCH+/-R с рестадированием после 3 или 4-го курса. При достижении частичного или полного ответа завершение терапии до 6-го курса [31]

#### **Другими рекомендованными схемами являются:**

- R-CHOP x 6 циклов ± ЛТ на зоны исходного поражения;
- R-CHOP x 4 цикла с последующим ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) ± ритуксимаб x 3 цикла ± ЛТ[32];
- ПЭТ/КТ после завершения терапии является необходимым, так как остаточная опухоль средостения встречаются часто. Для пациентов, первоначально получавших R-CHOP, следует рассмотреть возможность проведения консолидирующей ЛТ, особенно если повышенная активность фтордезоксиглюкозы сохраняется в первичной опухоли.
- Если результаты ПЭТ/КТ отрицательны в конце лечения после более интенсивной терапией (например, DA-EPOCH-R) и исходно отсутствовало объемное заболевание (“bulky disease”), рекомендовано завершить терапию с последующим наблюдением.
- Если результаты ПЭТ/КТ положительны (PET “+” positive), рекомендуется провести биопсию, прежде чем планировать дополнительное лечение[2].
- Пациентам с рецидивирующей/рефрактерной ПМ-ДВККЛ рекомендовано лечение по схемам терапии 2-й линии для ДВККЛ.
- При неэффективности стандартной химиотерапии возможно рассмотрение терапии ингибиторами контрольных точек Пембролизумаб в монорежиме[33] или Ниволумаб в монорежиме или в комбинации с Брентуксимаб-ведотином (при CD30+ случаях) [34].

#### **В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с двойной или тройной поломкой (транслокацией) (“double-hit” или “triple-hit”)**

NB! Стандарта лечения для “double-hit” или “triple-hit” лимфом не разработано. RCHOP ассоциируется с плохими результатами. Рекомендованы следующие курсы химиотерапии:

- DA-EPOCH-R)[35].
- R-HyperCVAD (чередование с высокими дозами метотрексата и цитарабина) или
- R-CODOX-M/R-IVAC[36].

Рекомендовано проведение 4-6 курсов с последующей консолидацией с ВДХТ с аутоТГСК при достижении ответа [2,36]. Рецидивирующее/рефрактерное заболевание следует лечить, как описано для ДВККЛ.

#### **Лимфома серой зоны:**

- Не существует стандарта для лечения пациентов с лимфомами серой зоны, предпочтительны агрессивные схемы для лечения крупноклеточной В-

клеточной лимфомы с последующей консолидацией с ВДХТ с аутоТГСК при достижении ответа[2].

### **Лимфома Беркитта:**

- СНОР или СНОР с этопозидом считаются не адекватной терапией для лечения ЛБ [35,36].
- Рекомендовано использование интенсивных режимов химиотерапии, включающие профилактику поражения ЦНС.
- В настоящее время рекомендовано использование блоковых режимов химиотерапии эффективность которых доказана. CODOX-M/IVAC с или без включения ритуксимаба, R-hyper-CVAD (или DA-EPOCH-R для пациентов которым высокодозные курсы противопоказаны) [37-46]. Рекомендовано проведение от 4 до 6-ти курсов с промежуточным рестадированием.
- После завершения химиотерапии при достижении ПО рекомендовано дальнейшее наблюдении. При достижении ответа меньше чем ПО, рекомендована ЛТ.
- Рецидив заболевания через 2 года после полной ремиссии на индукционную терапию случается редко.
- DA-EPOCH-R, IVAC в сочетании с ритуксимабом (R-IVAC), R-GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин в сочетании с ритуксимабом), R-ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид в сочетании с ритуксимабом) и высокие дозы цитарабина включены в качестве вариантов терапии второй линии для рецидивирующих форм заболевания [2,47]. Рекомендовано проведение от 4 до 6 курсов с промежуточным рестадированием и оценкой ответа в конце лечения.
- Консолидация с высокодозной химиотерапией с поддержкой аутологичными стволовыми клетками (ВДХТ+аутоТГСК) или аллогенной ГСК (при наличии донора) может быть рассмотрена для отдельных пациентов, достигших полного или частичного ответа на терапию второй линии[48].
- Пациентам с резистентным течением заболевания рекомендуются лечение в рамках клинического исследования или поддерживающая терапия, включая паллиативную ЛТ.
- В случае наступления рецидива менее чем через 6 месяцев рекомендовано лечение в рамках клинического исследования или паллиативная терапия.

### **ВИЧ-ассоциированные лимфомы:**

- Антитретровирусная терапия может безопасно назначаться вместе с химиотерапией. Рекомендуется избегать приема зидовудина, кобицистата и ритонавира. Одновременная АРТ связана с более высокой частотой полного ответа[49,50].
- Всем пациентам (без учета гистологии) необходимо выполнить люмбальную пункцию, для исключения поражение ЦНС. Также, необходимо определить исходные значения количества CD4 и вирусной нагрузки ВИЧ.
- Пациенты, получающие АРТ со стабильно низким уровнем CD4 + от менее 50 до 100/мкл, как правило, имеют худший прогноз и более высокий риск инфекционных осложнений. В связи с увеличением риска инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них, ритуксимаб не рекомендуется

вводить ВИЧ-инфицированным пациентам при количестве CD4клеток менее 100/мкл[2].

<b>Наиболее часто встречаемые ВИЧ ассоциированные Вклеточные лимфомы</b>	<b>Рекомендуемые схемы терапии</b>
Лимфома Беркитта	CODOX-M/IVAC (модифицированный) [51], DA-EPOCH-R[52]., R-HyperCVAD[53]
ДВККЛ	R-EPOCH (предпочтительно) [54,55], CHOP + rituximab[56]
ДВККЛ ассоциированная с HHV8	R-EPOCH (предпочтительно) [54,55], CHOP + rituximab[56]
Плазмобластная лимфома <sub>1</sub>	R-EPOCH (предпочтительно) [54,55], CODOXM/IVAC (modified) [51], R-HyperCVAD[53]

- <sup>1</sup>Пациентам из группы высокого риска рекомендовано проведение консолидации с ВДХТ с последующей аутоТГСК.
- К критериям высокого риска относятся: aaPI выше 2, наличие реаранжировки гена MYC или делеции гена TP53.
- Бортезомиб в сочетании с ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид) +/- ритуксимаб – на сегодняшний день является эффективной схемой терапии 2-ой линии для пациентов с рецидивирующими/резистентными лимфомами, ассоциированными с ВИЧ[57].
- ВДХТ+АутоТКМ ассоциируется с благоприятным исходом выживаемости у пациентов с химиочувствительным рецидивирующим/рефрактерным заболеванием, аналогично с ВИЧ-серонегативными пациентами[58,59].

### **Лечение лимфом во время беременности:**

- При диагностике лимфомы в 1-й триместр беременности до начала химиотерапии рекомендуется обсудить вопрос о прерывании беременности. Химиотерапия в 1-м триместре беременности имеет 10-20% риск развития тяжелых аномалий развития. Необходимо обсудить с пациентом все аргументы за и против искусственного прерывания беременности [3].
- В самом большом многоцентровом ретроспективном исследовании 90 пациентов с лимфомой (40 ЛХ и 50 НХЛ) отметили, что стандартная полихимиотерапия, не связанная с антиметаболитами, назначенная во 2-м и 3-м триместрах, привели к ожидаемым исходам для матери без увеличения тяжелых неблагоприятных внутриутробных или перинатальных событий. 3-летняя БПВ и ОВ 53% и 82% соответственно. Уровень выкидышей был низким - 1,1% [60]

- Для лечения НХЛ во время беременности в настоящее время предпочтительнее использование схемы СНОР[3].

### **Лечение пациентов старше 60 лет, а также с наличием сердечной недостаточности:**

- В качестве первой линии терапии для пациентов старше 60-ти лет с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, рекомендовано проведение курсов химиотерапии по схеме R-mini-СНОР [61,62].
- Согласно рекомендациям, NCCN 2021 для пациентов со сниженной функцией левого желудочка используются режимы химиотерапии по схемам DA+/- EPOСH<sub>1</sub>, R-CEPP, R-CEOP, R-GCVP [2].
- Консолидация леналидомидом в течении 2-х лет, в первой ремиссии рекомендована для пациентов, не являющихся кандидатами на ТКМ [63].
- Оптимальное ведение пациентов, с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием не являющимися кандидатами на трансплантацию, не установлено. Стандартные варианты лечения включают схемы на основе гемцитабина с ритуксимабом или без него[64] бендамустина с ритуксимабом или без него[65] и полатузумаб ведотин (монотерапия или в комбинации с бендамустином ±ритуксимабом) [66,67].
- Другие варианты лечения включают леналидомид (с ритуксимабом или без него) [68] и ибрутиниб [69] (особенно для пациентов с non-GCB ДБККЛ).
- *<sup>1</sup>в случае коррекции дозы в сторону увеличения, дозу доксорубицина следует поддерживать на исходном уровне.*

### **Рекомендуемые схемы 2-й линии терапии для НЕ кандидатов на ТКМ.**

Предпочтительные режимы:

- GemOx ± ритуксимаб [30,64];
- Полатузумаб ведотин ± бендамустин ± ритуксимаб [66,67];

Другие рекомендуемые режимы (в алфавитном порядке) [2]:

- CEPP ± ритуксимаб;
- CEOP ± ритуксимаб;
- DA-EPOСH ± ритуксимаб;
- GDP ± ритуксимаб;
- Brentuximab vedotin для CD30+ случаев;
- Бендамустин ± ритуксимаб;
- Ибрутиниб (non-GCB);
- Леналидомид ± ритуксимаб (non-GCB).

### **5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:**



Преднизолон	100 мг	1-5	в/в или внутрь
Курс возобновляется на 22 день.			

### DA-R-EPOCH<sub>1</sub> [19,21,31,35]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	0 или 1	в/в
Этопозид	50 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-4	непрерывная 96- часовая инфузия
Доксорубин	10 мг/м <sup>2</sup> /сут		
Винкрестин	0,4 мг/м <sup>2</sup> /сут (не более 2 мг)		
Циклофосфамид	750 мг/м <sup>2</sup> /сут	5	в/в, в течение 1 часа
Преднизолон	60 мг/м <sup>2</sup>	5	Внутрь, 2 раза в день
G-КСФ	300 мкг	с 6 дня до уровня нейтрофилов $\geq 5 \cdot 10^9$	П/к 1р /сут

Курс возобновляется на 22 сутки<sup>2</sup>. В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубин и циклофосфамида корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- нейтрофилы  $\geq 0,5 \cdot 10^9$ /л – увеличение доз на 20%;
- нейтрофилы  $< 0,5 \cdot 10^9$ /л при 1-2 измерениях – сохранение доз предыдущего курса;
- нейтрофилы  $< 0,5 \cdot 10^9$ /л при 3 и более измерениях и/или тромбоциты  $< 25 \cdot 10^9$ /л - снижение доз на 20%.

Контроль ОАК проводится каждые 2р/неделю с перерывом в 3 дня.

<sup>1</sup> В случае применения курса у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами доза циклофосфамида регулируется в зависимости от уровня CD4:

- Если исходное количество CD4  $> 200$  клеток/мм<sup>3</sup>, доза циклофосфамида 750 мг/м<sup>2</sup>.
- Если исходное количество CD4 составляет 50–200 клеток/мм<sup>3</sup>, доза циклофосфамида с 375 мг/м<sup>2</sup>.
- Для исходного уровня CD4  $< 50$  клеток/мм<sup>3</sup> доза циклофосфамида не выше 187,5 мг/м<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Если уровень нейтрофилов 1 тыс/мкл, уровень тромбоцитов выше 100 тыс/мкл.

### Бендамустин+ритуксимаб (BR) [65].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Бендамустин	90 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-2	в/в, в течение 1-2х часов.
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Курс возобновляется на 22 день (максимально до 8 циклов).			

**Монотерапия Ритуксимабом (поддерживающая терапия) [2].**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Курс каждые 8 недель в течение 2 лет.			

**R-mini-СНОР [61,62]:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Доксорубицин	25 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	400 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1 мг/сут	1	в/в
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-5	внутри
Курс возобновляется на 22 день.			

**ICE [28,57]:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup>	1-3	в/в, капельно
Ифосфамид	5000 мг/м <sup>2</sup>	2	в/в, 24-часовая инфузия + урометексан в аналогичной дозе
Карбоплатин	400 мг/м <sup>2</sup>	2	в/в капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

**ДНАР [24]**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг	1-4	в/в или внутри
Цисплатин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в капельно, 24-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

**ДНАХ [25,26]:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг/сут	1-4	в/в или внутри
Оксалиплатин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в капельно, 2-х-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

**ESHAP[29]:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	40 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-4	в/в, капельно, в течение часа
Метилпреднизолон	500 мг/сут	1-5	в/в, капельно, в течение 15 минут
Цисплатин	25 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-4	в/в, непрерывная 24- часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup> /сут	5	в/в, капельно, в течение 2 часов
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

**GDP[46]:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Цисплатин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> /сут	1,8	в/в, капельно
Дексаметазон	40 мг	1-4	внутри
Курс возобновляется на 22 сут.			

**GemOx[30,64]:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Оксалиплатин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

**Монотерапия Бендамустин [65]**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Бендамустин	120мг/м <sup>2</sup> /сут	1-2	Внутривенно
Курс возобновляется на 22 сут. До 6-ти курсов.			

**Монотерапия леналидомидом [68]**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25мг	1-21	Внутри
<b>Курс возобновляется на 29 сутки.</b>			
Для профилактики лизиса опухоли пациентам с увеличенными лимфатическими узлами (> 5 см); назначать стероиды (например, преднизон 20 мг перорально в течение 5-7 дней с последующим быстрым снижением дозы в течение 5-7 дней).			

**Поддерживающая терапия леналидомидом:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25мг	1-21	Внутрь
<b>Курс возобновляется на 29 сутки в течении 2-х лет (до прогрессирования заболевания и/ или недопустимого токсического действия).</b>			

#### Леналидомид+Ритуксимаб[68]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25 мг/сут	1-21	внутри
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Курс повторяют каждые 28 дней. Леналидомид** 20 мг ежедневно, до, во время и после применения ритуксимаба**, до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия. Ритуксимаб** 375 мг/м <sup>2</sup> в/в кап. 4 еженедельных введения, после двух 28-дневных циклов леналидомида (после 8 недель приема леналидомида).			

#### Монотерапия Пембролизумабом [33]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Пембролизумаб	200мг	1	Внутривенно в течение 30 мин
<b>Курс возобновляется на 22-й день.</b>			

#### Монотерапия Ниволумабом [34]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ниволумаб	3 мг/кг или 240мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	1	в/в в течение 60 мин
Курс возобновляется на 15-й день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29-й день (для дозы 480 мг).			

#### Монотерапия Ибрутиниб [69]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ибрутиниб	560 мг в сутки внутрь (4 капсулы)	Ежедневно	Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

#### Полатузумаб-ведотин+Бендамустин+Ритуксимаб (POLO-BR) [66,67].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
--------------------	----------------	--------------	------------

Полатузумаб ведотин	1,8мг/м2/сут	1	в/в кап за 90 мин (первое введение, в последующем возможно введение за 30 мин при хорошей переносимости)
Бендамустин	90 мг/м2/сут	1-2	в/в, в течение 1-2х часов.
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/в, капельно
Курс возобновляется на 22 день до 6 курсов.			

### **R-CODOX-M/R-IVAC[36,40,41,51].**

CODOX-M (циклы 1, 3):

- циклофосфамид 800 мг/м2 в/в, день 1;
- винкристин 1,5 мг/м2 (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8;
- доксорубицин 40 мг/м2 в/в, день 1;
- циклофосфамид 200 мг/м2/сут. в/в, дни 2-5;
- цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3;
- метотрексат 300 мг/м2 в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м2 в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м2 в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м2 в/в в течение последующих 23 часов), день 10;
- метотрексат 12 мг интратекально, день 15;
- лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата;
- Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/\text{л}$ ;
- IVAC (циклы 2, 4):
- этопозид 60 мг/м2 (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5;
- ифосфамид 1,5 г/м2 (у больных старше 65 лет – 1 г/м2) в/в, дни 1-5;
- цитарабин 2 г/м2 (у больных старше 65 лет – 1 г/м2) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения);
- метотрексат 12 мг интратекально, день 5;
- Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/\text{л}$ ;
- Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/\text{л}$  и уровня тромбоцитов  $> 75 \times 10^9/\text{л}$  без поддержки Г-КСФ.

### **R-HyperCVAD/R-HMA[42,43,53].**

Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD):

- циклофосфамид 300 мг/м2, в/в, каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений);
- дексаметазон 40 мг, в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14;
- доксорубицин 50 мг/м2, в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4;
- винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11.

- Циклы 2, 4, 6, 8 (НМА):
  - метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1;
  - цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> (у больных старше 60 лет – 1 г/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения);
  - метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений);
  - ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), дни 1,11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений;
- профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
  - метотрексат 12 мг интратекально, день 2;
  - цитарабин 100 мг интратекально, день 7.

#### **R+/-СЕОР:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Этопозид	75 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в
Винкристин	1,4 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-5	внутрь
Курс повторяют каждые 21 день.			

#### **R+/-СЕРР:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	600 мг/м <sup>2</sup> /сут	1,8	в/в, капельно
Этопозид	70 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-3	в/в
Прокарбазин	60 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-10	внутрь
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-5	внутрь
Курс повторяют каждые 21 день.			

#### **R-GCVP:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	0 или 1	в/в, капельно
Гемцитабин	1 цикл: 750 мг/м <sup>2</sup> /сут 2 цикл: 850 мг/м <sup>2</sup> /сут 3 цикл и вск последующие: 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут	1,8	в/в 30-минутная инфузия
Циклофосфамид	750 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно

<b>Винкристин</b>	1,4 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
<b>Преднизолон</b>	100 мг	1-5	внутри
<b>G-КСФ</b>	300 мкг/сут	С 9 го дня цикла до восстановления гранулоцитов	п/к 1 рс/ут
Курс повторяют каждые 21 день.			

### **Трансфузионная поддержка:**

- Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения;
- Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов;
- Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

### **Эритроцитарная масса/взвесь:**

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de-novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

<b>Возраст (лет)</b>	<b>Триггерный уровень Hb (г/л)</b>
<25	35-45
25-50	40-50
50-70	55
>70	60

### **Концентрат тромбоцитов:**

- При снижении уровня тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне –  $20 \times 10^9/\text{л}$ ;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

### Свежезамороженная плазма:

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств;
- Пациенты с МНО  $\geq 2.0$  (при нейрохирургических вмешательствах  $\geq 1.5$ ) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

Таблица-1

### Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственных средств	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические препараты	Бендамустин	Внутривенное	A
	Винкристин*	Внутривенное	A
	Гемцитабин	Внутривенное	A
	Доксорубицин	Внутривенное	A
	Ифосфамид	Внутривенное	A
	Карбоплатин	Внутривенное	A
	Метотрексат	Внутривенное	A
	Оксалиплатин	Внутривенное	A
	Прокарбазин*	Внутрь	A
	Циклофосфамид	Внутривенное	A
	Цитарабин	Внутривенное	A
	Цисплатин	Внутривенное	A
Этопозид*	Внутривенное	A	
Таргетные препараты	Ритуксимаб	Внутривенное	A
	Брентуксимаб-ведотин	Внутривенное	B

	Бортезомиб	Внутривенное	В
	Ниволумаб*	Внутривенное	В
	Пембролизумаб	Внутривенное	В
	Полатузумаб ведотин	Внутривенное	В
	Леналидомид	Внутрь	В
	Ибрутиниб	Внутрь	В
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С
	Метилпреднизолон	Внутривенное	С
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутривенное	С
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://nrchd.kz/ru/">https://nrchd.kz/ru/</a>		

\*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

Таблица-2

**Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):**

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Гентамицин	Внутривенное	-
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А
	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
Ципрофлоксацин	Внутривенное	С	

		Внутрь	
	Эртапенем	Внутривенное	В
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
	Микофунгин	Внутривенное	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное	В
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
	Ганцикловир	Внутривенное	С
	Валганцикловир	Внутрь	
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С
	Губка гемостатическая	Местно	С
	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Внутривенное	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-

	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное	-
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://nrchd.kz/ru/">https://nrchd.kz/ru/</a>		

#### 4) Хирургическое вмешательство

- **Резекционная биопсия лимфоузла или образования** – для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания).
- **Полная спленэктомия** - для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания) при отсутствии других локализаций лимфомного поражения.
- **Иссечение анальной трещины (острой/хронической)** - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.
- **Удаление геморроидальных узлов (геморроидэктомия)** - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.
- **Вскрытие парапроктита/инфильтрата** - по показаниям в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.
- **Выведение стомы кишечника** - по показаниям (при острой и хронической анальной трещины) в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластомами.
- **Плевральная пункция** - по показаниям при гидротораксе плеврите.
- **Лапароцентез** - по показаниям при асците.

Основным противопоказанием к хирургическим вмешательствам является не купируемый геморрагический синдром

**NB!** Хирургическое лечение прочих сопутствующих хирургических патологии в рамках лечения соответствующего протокола.

**5) Дальнейшее ведение:** посмотрите пункт 4 Тактики лечения на амбулаторном уровне.

**6) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:** см. пункт 5 в протоколе тактики лечения в амбулаторном уровне.

## 8. Приложения

### Приложение 1

#### Индекс Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ

Общее состояние онкологического больного рекомендовано оценивать по индексу Карновского (0-100%) или Шкале ECOG-ВОЗ (0-4 балла).

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы активное лечение и госпитализация	20		
Умиравший	10		

### Приложение 2

#### Классификация лимфом. ВОЗ 2016 год.

##### В- клеточные опухоли:

- Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов;

- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;
- В-пролимфоцитарный лейкоз;
- Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны;
- Волосатоклеточный лейкоз;
- Лимфома/ лейкоз селезенки, неклассифицируемый:
  - Диффузная мелкоклеточная В- клеточная лимфома красной пульпы селезенки;
  - Волосатоклеточный лейкоз- подобный вариан.
- Лимфоплазмочитарная лимфома
  - Макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgM:
  - Болезнь  $\alpha$ - тяжелых цепей;
  - Болезнь  $\gamma$ - тяжелых цепей;
  - Болезнь  $\mu$ - тяжелых цепей.
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgG/A:
  - Плазмочелочная миелома;
  - Солитарная плазмочитома кости;
  - Экстремедуллярная миелома;
  - Болезнь накопления моноклональных иммуноглобулинов.
- Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT- лимфом);
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны;
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, педиатрический вариант;
- Фолликулярная лимфома:
  - In situ фолликулярная неоплазия;
  - Фолликулярная лимфома дуоденального типа.
- Фолликулярная лимфома, педиатрический вариант;
- Крупноклеточная В- клеточная лимфома с IRF4;
- Первичная кожная центрофолликулярная лимфома;
- Лимфома из клеток мантии:
  - In situ неоплазия из клеток мантии;
- Диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома, NOS:
  - GCB-тип(анг. germinal center B-cell-like);
  - ABC-тип (англ. activated B-cell-like).
- В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
- Первичная ДВККЛ центральной нервной системы (ЦНС);
- Первичная кожная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома с поражением нижних конечностей;
- EBV1+ DLBCL, NOS;
- EBV1+, кожно-слизистая язва;
- ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением;
- Лимфоматозидный гранулематоз;
- Первичная медиастиальная (тимическая) крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Внутрисосудистая крупноклеточная В- клеточная лимфома;

- ALK + крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Плазмобластная лимфома;
- Первичная экссудативная лимфома;
- HHV81 DLBCL, NOS\*;
- Лимфома Беркитта;
- Беркитоподобная лимфома с абберацией 11q;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с мутациями MYC и BCL2 и /или BCL6;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, NOS;
- В- клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина;

### **T/ НК- клеточные опухоли:**

- Т- клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- Т- клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз;
- Хроническое лимфопролиферативное НК- клеточное заболевание;
- Агрессивный НК- клеточный лейкоз;
- Системная EBV Т-клеточная лимфома у детей;
- Гидроаспенновидно- подобная лимфома;
- Т- клеточная лимфома/ лейкоз взрослых;
- Экстранодальная НК/ Т- клеточная лимфома, назальный тип;
- Ассоциированная с энтеропатией Т- клеточная лимфома;
- Мономорфная эпителиотропная кишечная Т-лимфома;
- Индолетние Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания ЖКТ;
- Гепатоспленическая Т- клеточная лимфома;
- Подкожная панникулит- подобная Т- клеточная лимфома;
- Грибовидный микоз;
- Синдром Сезари;
- Первичные кожные CD30- позитивные Т- клеточные лимфомы;
- Лимфоматоидный папулез;
- Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;
- Первичная кожная  $\gamma\delta$  Т- клеточная лимфома;
- Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома;
- Первичная кожная CD8+ Т- клеточная лимфома
- Первичная кожная периферическая CD8+ Т- клеточная лимфома
- Первичная кожная CD4+ мелко/ среднеклеточная Т- клеточная лимфома;
- Периферическая Т- клеточная лимфома, неутонченная;
- Ангиоиммунобластная Т- клеточная лимфома;
- Фолликулярная Т-клеточная лимфома;
- Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с фенотипом TFH;
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- позитивная;
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- негативная;

- Грудной имплантат-ассоциированной анапластическая крупно-клеточная лимфома;

### **Лимфома Ходжкина:**

- Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина;
- Классическая лимфома Ходжкина;
- Лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз;
- Лимфома Ходжкина, вариант, богатый лимфоцитами;
- Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант;
- Лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным истощением.

### **Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (PTLD):**

- Плазматическая гиперплазия (PTLD);
- Инфекционный мононуклеоз (PTLD);
- Багровая фолликулярная гиперплазия;
- Полиморфная PTLD;
- Мономорфная PTLD (В- и Т-/NK-клеточные типы)
- Классическая лимфома Ходжкина (PTLD).

### **Новообразования гистиоцитарных и дендритных клеток:**

- Гистиоцитарная саркома;
- Гистиоцитоз из клеток Лангергаса;
- Саркома из клеток Лангергаса;
- Неопределенный опухоль дендритных клеток;
- Саркома из дендритных клеток;
- Саркома фолликулярных дендритных клеток;
- Опухоль из ретикулярных фибробластических клеток;
- Рассеянная юношеская ксантогранулома
- Болезнь Эрдгейма-Честер

Приложение 3

### **Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ**

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ  
(можно провести одновременно или по отдельности).

<b>Ответ</b>	<b>Локализация</b> (Вовлечение органов и систем)	<b>ПЭТ КТ</b> <b>(метаболический ответ)</b>	<b>КТ (радиологический ответ)<sup>d</sup></b>
--------------	---	--	---

<b>Полный ответ</b>	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	1,2 или 3* балла по шкале Deauville, с/без остаточной массой	Все критерии из перечисленных: Лимфатические узлы / нодальные массы должны регрессировать к $\leq 1.5$ см Без экстралимфатического поражения
	Не измеряемые очаги	Не применяется	Отсутствуют
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение до нормальных размеров
	Новые очаги	Не обнаружено	Не обнаружено
	Костный мозг	Нет данных за накопление фтордезоксиглюкозы в мозге	Нормальная по морфологии; при сомнительном результате - проточная цитометрии и негативная ИГХ
<b>Частичный ответ</b>	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	4 или 5 баллов по шкале Deauville с меньшим накоплением FDG по сравнению результатом в дебюте. Нет новых очагов поражения или прогрессирования. В промежуточном рестадировании эти данные свидетельствуют об ответе заболевания на лечение. В конце лечения эти результаты могут свидетельствовать об остаточной болезни.	Все критерии из перечисленных: -уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений на $\geq 50\%$ ; -когда степень поражения невозможно оценить на КТ из-за малых размеров (ориентировочный размер 5x5 мм); -полное отсутствие поражения, 0x0 мм; -для узлов $>5$ мм x 5 мм, но меньше, чем в норме, (рекомендовано использование фактического измерения для расчета);
	Неизмеряемые очаги	Не применяется	Отсутствуют / нормальные, регрессирующие, но нет увеличения
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение размеров селезенки на 50% в длину (но не достигших размеров нормы)
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены

	Костный мозг	Остаточное поглощение FDG выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем (диффузное поглощение сочетается с реактивными изменениями после проведенной химиотерапии). Если имеются стойкие очаговые изменения в костном мозге на фоне ответа, рассмотреть дальнейшую оценку ответа с биопсией, или интервал сканирования.	Не применяется
--	--------------	---	----------------

<sup>a3</sup> балла по шкале Deauville у многих пациентов указывает на хороший прогноз при стандартной терапии, особенно при промежуточном рестадировании. Однако, в испытаниях с участием ПЭТ, где исследовались деэскалация доз химиопрепаратов, ответ 3 балла по шкале Deauville расценивался как неадекватный ответ (чтобы избежать недостаточного лечения).

### Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ (можно провести одновременно или по отдельности).

Ответ	Локализация (Вовлечение органов и систем)	ПЭТ КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ) <sup>d</sup>
<b>Нет ответа или стабилизация заболевания</b>	Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения	Результат 4 или 5 <sup>b</sup> баллов без каких-либо существенных изменений в поглощении FDG от исходного уровня в промежуточном исследовании или в конце лечения. Нет новых очагов или нет признаков прогрессирования	Уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений менее чем 50%; нет критериев соответствующих прогрессии заболевания
	Неизмеряемые	Не применяется	Нет никакого увеличения

	очаги		
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Нет никакого увеличения
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Нет изменений по сравнению со значениями в дебюте.	Не применяется
<b>Прогрессирование заболевания</b>	Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения	Результат 4 или 5 <sup>b</sup> баллов по шкале Deauville с увеличением интенсивности поглощения от первоначальных значений и / или Новые FDG-накапливаемые фокусы в промежуточном исследовании или в конце лечения.	Требуется по крайней мере одно из перечисленных: PPD прогрессия: Отдельный узел / поражения должно быть ненормальным с: LDi > 1.5 см и Увеличение на > 50% по сравнению с PPD минимального Увеличение LDi или SDi от минимального 0,5 см для поражений ≤ 2 см 1.0 см для поражений > 2 см Спленомегалия: Селезеночная длина должна увеличиться на > 50% от первоначальных значений. Если это не первичная спленомегалия, то длина должна увеличиться, по крайней мере, 2 см от первоначальных значений. Новая или рецидивирующая спленомегалия
	Неизмеряемые очаги	Не обнаружены	Новые очаги или явное прогрессирование первично существующих неизмеряемых очагов

	Новые очаги	Новые FDG - накапливаемые фокусы в соответствии с лимфомой, а не другой этиологии (например, инфекция, воспаление). Если есть неопределенность в отношении этиологии новых очагов, то необходима биопсия или пересмотреть интервал сканирования.	Дальнейший рост первичных очагов Новый узел > 1,5 см в любой оси Новое экстранодальное поражение размером > 1,0 см в любой оси; если < 1,0 см в любой оси, то его этиология должно быть точно отнесена к лимфоме. Оцениваемое заболевание любого размера однозначно относящаяся к лимфоме.
	Костный мозг	Новые или рецидивирующие, FDG - накапливаемые фокусы	Новые или рецидивирующие очаги

SPD - сумма произведения перпендикулярных диаметров для множественных повреждений

LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения


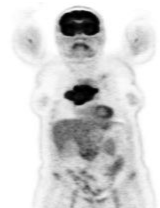


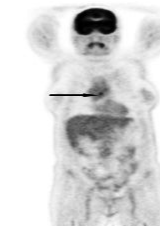
SDi - короткая ось перпендикулярна к LDi

PPD - крест произведения LDi и перпендикулярного диаметра

#### Приложение 4

### Оценка эффективности проведенной терапии по шкале Deauville

## Критерии Deauville

До лечения					
Ответ					
Баллы	1	2	3	4	5
	Нет накопления	Накопления ≤ средостения	Накопление > средостения ≤ печень	Накопление умерено сильнее, чем в печени	Существенное возрастание накопления в любой области, включая новые очаги

## Клинические и технические требования к лучевой терапии.

### Клинические требования:

Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 2-4 недели (но не более 6 недель).

Очень важным для планирования лучевой терапии является качество стадирования заболевания до начала химиотерапии. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание 3-х размеров зоны поражения, включая протяжённость. При описании поражения средостения обязательно определение медиастинально-торакального индекса (МТИ) по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных лимфатических узлов, помимо описания их, необходимо указывать их координаты (расстояние в см по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию рекомендуется изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции.

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ.

При всех поддиафрагмальных поражениях в случае планирования облучения селезёнки рекомендуется радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии, как альтернативы ее облучению.

### Технические требования:

Для проведения лучевой терапии можно использовать гамма-излучение  $Co^{60}$ , фотонное излучение энергией 6 МэВ и 18 МэВ (18 МэВ используется в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях передне-задних размеров). Электронное излучение различных энергий может использоваться для лечения поверхностно расположенных лимфатических узлов.

Расчёт дозы ЛТ должен проводиться в соответствии с МКРЕ-50-62, где указаны относительные точки и суммарные дозы. Разовая очаговая доза не должна превышать 1,8-2,0 Гр, лечение проводится ежедневно 5 раз в неделю. Следует избегать начала ЛТ в пятницу и окончания курса ЛТ в понедельник.

В зависимости от технической оснащённости радиологического отделения могут использоваться различные методики лучевой терапии: от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик

конформной лучевой терапии (IMRT, RAPIDARC), сводящих к минимуму лучевое воздействие на нормальные ткани.

Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления – подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей. При облучении всех пораженных зон, кроме паховых и бедренных лимфатических узлов, используются встречные передне-задние фигурные поля (они формируются с помощью защитных блоков или многолепестковых коллиматоров диафрагмы ускорителя).

При дополнительном облучении отдельных групп лимфатических узлов возможно любое расположение полей, минимизирующее лучевое повреждение здоровых тканей. При ЛТ остаточных объёмных опухолей рекомендуется объёмное планирование облучения, применение методики облучения тангенциальными полями, использование компенсаторных клиньев, методик конформной лучевой терапии (3D CRT).

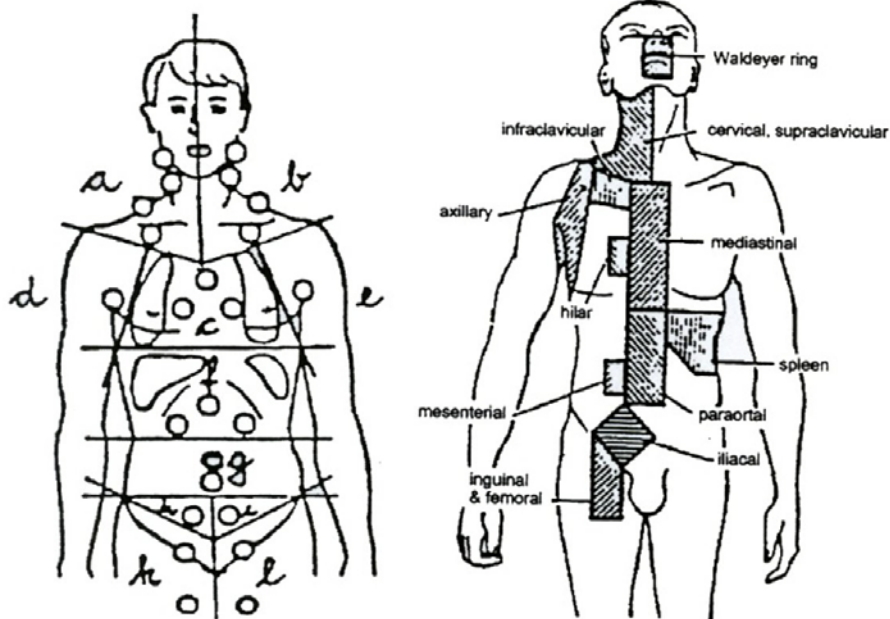
При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

### **Объёмы облучения:**

Для выбора адекватного объёма облучения необходимо помнить об определении областей и зон поражения. На V международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в 2001г. было уточнено, что термином «зона» обозначаются анатомические зоны, по которым устанавливается стадия заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor. Термин «область» – более широкое понятие, область может включать в себя одну или более зон. Так в одну область были включены шейные, над- и подключичные лимфатические узлы с одной стороны. Также в одну область объединены медиастинальные лимфатические узлы и лимфатические узлы корней легких, одной областью считаются лимфатические узлы «верхнего этажа» брюшной полости (ворота печени, ворота селезенки и корень брыжейки) и одной областью – лимфатические узлы “нижнего этажа” брюшной полости - парааортальные и мезентериальные (рисунок 1).

### **Рисунок 1. Области и зоны поражения при лимфомах.**



Приложение 6

**Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений.**

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов, которые получают талидомид или леналидомид

Факторы риска	Рекомендуемые действия
<p>Индивидуальные факторы риска</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>);</li> <li>• Предшествующие тромботические события;</li> <li>• Центральный венозный катетер или искусственный водитель ритма;</li> <li>• Ассоциированные заболевания и состояния: заболевания ССС, хроническая болезнь почек, диабет, острые инфекции, иммобилизация;</li> <li>• Хирургические вмешательства: общая хирургия, травма, любая анестезия;</li> <li>• Использование эритропоэтина;</li> <li>• Тромбофилии.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет факторов риска или один фактор риска (индивидуальный или связанный с лимфопролиферативным заболеванием): ацетилсалициловая кислота 80-325 мг 1 раз в сутки;</li> <li>• 2 и более индивидуальных или связанных с лимфопролиферативным заболеванием факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки);</li> <li>ИЛИ</li> <li>- Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3)</li> </ul> </li> </ul>
<p>Факторы риска связанные с лимфопролиферативным заболеванием:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Само наличие лимфомы, миеломы в особенности при большой инициальной опухолевой массе;</li> <li>• Повышенная вязкость крови.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкомолекулярные гепарины (эквивалент</li> </ul>
<p>Факторы, связанные с лечением: Сочетание талидомида или леналидомида с:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкомолекулярные гепарины (эквивалент</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокими дозами дексаметазона (более 480 мг в месяц);</li> <li>• Доксорубицином;</li> <li>• Полихимиотерапией.</li> </ul>	эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3).</li> </ul>
--	--

Приложение 7

**Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией тромбозэмболических осложнений Khorana A.A. и соавт.**

Характеристики пациента		Баллы
Верифицированная лимфома		1
Количество тромбоцитов до начала химиотерапии 350 тыс/мкл и выше		1
Уровень гемоглобина ниже 100 г/л или использование эритропоэтинов		1
Уровень лейкоцитов до начала химиотерапии выше 11 тыс/мкл		1
ИМТ выше 35 кг/м <sup>2</sup>		1
Общее количество баллов	Категория риска	Риск симптомной тромбозэмболии
0	Низкий	0,8-3%
1, 2	Промежуточный	1,8-8,4%
3 и более	Высокий	7,1-41%

Приложение 7

**Рекомендации American Society of Clinical Oncology по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбозэмболий у онкологических больных\***

Цель	Препарат	Схема <sup>1</sup>
<i>Профилактика</i>		
Госпитализированные онкологические больные хирургического или терапевтического профиля <sup>3</sup>	Нефракционированный гепарин	5000 ЕД каждые 8 ч <sup>2</sup>
	Далтепарин	5000 МЕ/сут
	Эноксапарин	40 мг/сут
	Фондапаринукс <sup>4</sup>	2,5 мг/сут
<i>Лечение ТВ и ТЭЛА</i>		
Начальное <sup>5</sup>	Далтепарин <sup>4</sup>	100 МЕ/кг каждые 12 ч
		200 МЕ/кг/сут <sup>7</sup>
	Эноксапарин <sup>6</sup>	1 мг/кг каждые 12 ч
		1,5 мг/кг/сут <sup>6</sup>
Гепарин	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость	

		введения корректируют с учетом АЧТВ**) )
	Фондапаринукс <sup>6</sup>	< 50 кг — 5 мг/сут 50–100 кг — 7,5 мг/сут > 100 кг — 10 мг/сут
	Тинзапарин	175 МЕ/кг/сут
Долгосрочное <sup>3</sup>	Далтепарин	200 МЕ/кг/сут в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг/сут
	Варфарин	5–10 мг/сут внутрь, дозу корректируют так, чтобы МНО составляло 2–3

\*ПРИМЕЧАНИЯ. Общая длительность антикоагулянтной терапии зависит от особенностей случая. Больным с активным злокачественным процессом обычно требуется терапия продолжительностью не менее 6 мес.

Относительные противопоказания к назначению антикоагулянтов включают следующее:

- некупируемое кровотечение;
- острая стадия внутричерепного кровоизлияния;
- расслаивающая аневризма аорты или аневризма сосудов головного мозга;
- бактериальный эндокардит;
- перикардит;
- обострение язвы желудка или других отделов ЖКТ;
- тяжелая, злокачественная артериальная гипертензия или гипертензия без надлежащего лечения;
- тяжелая травма головы;
- беременность (варфарин);
- гепариновая тромбоцитопения (гепарин, нефракционированный и низкомолекулярный);
- введение эпидурального катетера.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

<sup>1</sup>Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.

<sup>2</sup>Используется также введение 5000 МЕ каждые 12 ч, но этот режим, по-видимому, менее эффективен.

<sup>3</sup>Длительность равна сроку госпитализации или времени до перехода на амбулаторное лечение.

<sup>4</sup>FDA США не одобрило применение для этой цели.

<sup>5</sup>Минимальный срок 5–7 дней; переход на варфарин возможен, только если МНО находится в допустимых границах 2 дня подряд.

<sup>6</sup>Большую роль играет выведение почками. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат назначать нежелательно; если применение все-таки необходимо, следует ориентироваться на анти-Ха-активность.

<sup>7</sup>Как правило, используется АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающее контрольное значение. Лучший метод определения терапевтического диапазона АЧТВ, соответствующего уровню гепарина 0,3–0,7 МЕ/мл, — это хромогенное определение уровня фактора Ха.

### **Синдром лизиса опухоли.**

При разрушении опухолевых клеток образуется пять основных субстанций, которые выводятся исключительно почками: продукты распада пурина → ксантин, гипоксантин и мочева кислота; калий; фосфат.

Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочева кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.

При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочева кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы. Растворимость ксантина и мочева кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой, но щелочная среда напротив благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того при  $\text{pH} > 7,5$  может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.

Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочева кислоты и/или калия, и/или фосфатов и/или креатинина, то мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.

Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза - 100-250 мл/м<sup>2</sup>/ час. Если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

Если адекватного диуреза несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин) добиться не удастся, должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

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 развиваться в течение нескольких ближайших часов.

Тяжелый синдром острого лизиса опухоли часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), требующего массивной заместительной терапии свежезамороженной плазмой (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов и нередко – проведения плазмафереза.

### Профилактика синдрома лизиса опухоли.

1. Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 600 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.
2. Инфузионная терапия:
  - Объем = 3000-5000 мл/м<sup>2</sup>/сутки.
  - 5% раствор глюкозы ↔ 0,9% раствор NaCl = 1 : 1.
  - Удельная плотность мочи < 1010.
  - Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием.
  - Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
  - Интенсивность контроля за диурезом должна соответствовать ситуации и возрасту пациента.
  - при недостаточном мочеиспускании - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопроотеинемии даже умеренной - альбумин, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
  - Инициальная инфузия - без калия. Умеренная гипокалиемия - желательна.
  - Защелачивание мочи: - NaHCO<sub>3</sub> 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м<sup>2</sup>/сутки параллельной инфузией).
  - Регулирование необходимого объема NaHCO<sub>3</sub> соответственно рН мочи
  - значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.

Лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови - Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>, фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин.

Приложение 9

### Коррекция водно-электролитных нарушений

Гиперурикемия	<ul style="list-style-type: none"><li>• увеличить объем инфузии до 5000 мл/м<sup>2</sup>/сутки.</li><li>• стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.</li></ul>
Гиперкалиемия	при K <sup>±</sup> >6 ммоль/л:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа;</li> <li>• как неотложное мероприятие: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, в качестве 30-минутной инфузии (это приводит только к перераспределению <math>K^+</math> внутри клетки, а через 2 - 4 часа распределение <math>K^+</math> возвращается к исходному. Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу).</li> <li>• при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + <math>NaHCO_3</math> - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.</li> </ul> <p><u>при <math>K &gt; 7</math> ммоль/л</u>: срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.</p>
Гиперфосфатемия	<p>(<math>P^{++} &gt; 1,5 \mu\text{mol/l}</math> или 3 мг/100 мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• увеличить объем инфузии до 5000 мл/м<sup>2</sup>/сутки.</li> <li>• рН мочи не должен быть более 7,0</li> <li>• назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи).</li> <li>• при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (-2) мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии).</li> <li>• если фосфат <math>&gt; 10</math> мг/100 мл (5 <math>\mu\text{mol/l}</math>) или фосфат кальция <math>&gt; 6,0</math> ммоль/л – срочно гемодиализ</li> </ul>
Гипокальциемия	<p>Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии);</li> <li>• контроль концентрации <math>Mg^{++}</math> При гипомagneзиемии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнесии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).</li> </ul>
Олиго-/анурия	<p>Отделение мочи менее 50 мл/м<sup>2</sup> в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м<sup>2</sup> в час</p> <p>«Обычное» определение <math>&lt; 5</math> мл/м<sup>2</sup> в час к данной ситуации не применимо. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости.</p> <p>Возможные причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей; Инфильтрация почек.</li> <li>• лаборатория: <math>K^+</math>, <math>Ca^{++}</math>, мочевая кислота, фосфат.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция.</li> <li>• терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме <math>K^+ &gt; 6 \text{ mmol/L}</math>.</li> </ul>
Показания к гемодиализу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>K^+ &gt; 7 \text{ mmol/L}</math> или подъём <math>&gt; 6 \text{ mmol/L}</math> несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;</li> <li>• фосфат <math>&gt; 10 \text{ мг/100 мл}</math> (5 ммоль/л) или продукт СахР <math>&gt; 6,0 \text{ ммоль/л}</math></li> <li>• отделение мочи менее <math>50 \text{ мл/м}^2</math> в час, несмотря на введение фуросемида <math>10 \text{ мг/кг}</math> в сутки и инфузионную терапию в объеме <math>130\text{-}200 \text{ мл/м}^2</math> в час</li> <li>• двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей</li> </ul>

## Приложение 10

### Критерии вовлеченности (по D.Cheson соавт. в модификации):

Локализация	Клинические признаки вовлечения	ПЭТ позитивность	Исследование	Лабораторно-инструментальные признаки вовлечения
Лимфоузлы	Пальпируются	+	ПЭТ/КТ	Повышение накопления ФДГ
		-	КТ, УЗИ	Необъяснимое увеличение лимфоузлов
Селезенка	Пальпируется	+	ПЭТ/КТ	Диффузное накопление, солитарное образование, милиарные очаги, узелки
		-	КТ, УЗИ	Длинник более 13 см, образования, узелки
Печень	Пальпируется	+	ПЭТ/КТ	Диффузное накопление, образования
		-	КТ, УЗИ	Узелки
ЦНС	Общемозговая симптоматика	-	КТ	Образования
		-	ЯМРТ	Инфильтрация мягкой мозговой

				оболочки, образования
			Исследование СМЖ	Цитоз по данным цитологического исследования, проточной цитометрии
Прочее (в т.ч. кожа, легкие, ЖКТ, кости, костный мозг)	В зависимости от локализации	-	ПЭТ/КТ	Накопление ФДГ
		-	Биопсия	Выявление специфической инфильтрации

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКИХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ  
«АГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ  
ЛИМФОМЫ»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Код(ы) МКБ:**

<b>МКБ-10</b>		<b>МКБ-9</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>	<b>Код</b>	<b>Название</b>
C83.3	Диффузная неходжкинская лимфома крупноклеточная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C83.4	Диффузная неходжкинская лимфома иммунобластная	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
C83.5	Диффузная неходжкинская лимфома лимфобластная	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
C83.6	Диффузная неходжкинская лимфома недифференцированная	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
C83.7	Лимфома Беркитта	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
C83.8	Другие типы неходжкинских лимфом	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
C83.9	Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C88.9	Злокачественные иммунопролиферативные болезни, неуточненные	41.50	Полная спленэктомия
		86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
		41.98	Другие манипуляции на костном мозге
		99.791	Заготовка стволовых гемопоэтических клеток крови для аутотрансплантации

Скачать (ссылка с МКБ-10): <https://mkb-10.com/index.php?pid=1456>

<b>МКБ-11</b>	
2A81	Диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы
2A81.0	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
2A81.1	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
2A81.2	Плазмобластная лимфома
2A81.3	Лимфоматоидный гранулематоз
2A81.4	Крупно-В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
2A81.5	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы

2A81.6	Вирус Эпштейна-Барр-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома пожилых людей
2A81.7	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением
2A81.8	ALK-положительная В-крупноклеточная лимфома
2A81.9	Первичная выпотная лимфома
2A81.A	Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей»
2A81.Y	Другие уточненные диффузные В-крупноклеточные лимфомы
2A81.Z	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, не уточненная
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947</a>	

## 1. Основная часть

### Введение

#### Агрессивные В-клеточные лимфомы

По течению заболевания неходжкинские лимфомы делятся на индолентные и агрессивные.

**Агрессивные неходжкинские лимфомы** - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

**Диффузные В-крупноклеточные лимфомы** - В-клеточная опухоль, образованная диффузным пролифератом из среднего и крупного размера лимфоидных клеток. Среди диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфом выделяют отдельные клинико-морфологические категории, исходя из морфологических, иммунофенотипических, молекулярных, биологических и клинических характеристик. Лимфомы, которые не соответствуют специфическим критериям определенной клинико-морфологической категории диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, называют диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, неуточненной [1].

ДВККЛ являются наиболее распространенными лимфоидными новообразованиями у взрослых, составляя примерно 30% всех неходжкинских лимфом (НХЛ), диагностируемых ежегодно [2]. В возрасте до 18 лет частота заболеваемости ДВККЛ не превышает 8-10%. Риск развития опухоли увеличивается с возрастом и значительно выше у людей с серопозитивностью на вирус гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека. [3]. Медиана возраста составляет 64 года. Несколько чаще болеют мужчины[1].

**Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома** - представляет собой отдельный подтип НХЛ, который гистологически неотличим от ДВККЛ, с первичным очагом заболевания в переднем средостении. Средний возраст 35 лет. Заболеваемость преобладает у женщин[4,5].

ПМ-ДВККЛ возникает из В-клеток тимуса с начальным местно-региональным распространением на надключичные, шейные, прикорневые узлы, в средостение и легкие. Клинические симптомы могут быть связаны с быстрым ростом новообразования средостения, включая синдром верхней полой вены, выпот в перикард и плевральный выпот[4].

**В-клеточная лимфома неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина (Лимфома серой зоны)** - В классификации ВОЗ эта В-клеточная лимфома с признаками, характерными как для классической лимфомы Ходжкина, так и для диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, особенно первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, отнесена к пограничной категории, названной В-клеточной лимфомой неклассифицируемой с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина[1]. Чаще всего эти лимфомы возникают в средостении. Обычно они наблюдаются у мужчин, средний возраст 20-40 лет. Имеет более плохой клинический прогноз, чем КЛХ или ПМ-ДВККЛ[2].

**В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с двойной или тройной поломкой (транслокацией) “double-hit” или “triple-hit”**- агрессивные В-клеточные лимфомы, характеризующиеся транслокациями генов MYC и BCL2 и/или BCL6. Категория объединяет все В-клеточные лимфомы (кроме фолликулярной лимфомы и В-лимфобластного лейкоза/лимфомы) с перестройками генов MYC и BCL2 и/или BCL6. Эти перестройки генов можно обнаружить с помощью стандартного кариотипирования, FISH или других методов молекулярной диагностики[1]. Эти лимфомы развиваются преимущественно у пациентов пожилого возраста. Медиана возраста составляет 60-70 лет. Несколько чаще болеют мужчины[1]. ДВККЛ, которые иммуногистохимически экспрессируют белки MYC и BCL2, но цитогенетически отрицательны на поломки, не относятся к данной группе агрессивных В-клеточных лимфом, так называемые лимфомы с двойной экспрессией (Dual Expression Lymphomas). Эти лимфомы так же имеют плохой прогноз по сравнению с классической ДВККЛ, но в настоящее время лечение не отличается от терапии типичных случаев ДВККЛ[6].

**Лимфома Беркитта** – это опухоль, субстратом которой являются атипичные мономорфные В-лимфоциты среднего размера с базофильной цитоплазмой несущие перестройку гена c-MYC, экспрессирующие маркеры центра фолликула и обладающие высокой пролиферативной активностью[7]. В текущей классификации ВОЗ указано три клинических варианта ЛБ[8]:

1 *Эндемический* - наиболее распространенная форма злокачественных новообразований у детей, встречающаяся в экваториальной Африке, и большинство случаев связано с Эпштейн-Барр вирусом.

2. *Спорадический* - составляют от 1% до 2% всех лимфом взрослых, могут быть связаны с ЭБВ-инфекцией примерно в 30% случаев.

3. *ЛБ, ассоциированная с иммунодефицитом* - встречается в основном у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, у людей с врожденным иммунодефицитом и у некоторых пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток .

**ДВККЛ, трансформированная** - данный вид лимфомы возникает как следствие трансформации зрелоклеточных индолентных НХЛ (в частности, лимфомы из малых лимфоцитов/хронического лимфолейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии и некоторых других.

**Лимфобластная лимфома** – категория лимфобластных лимфом включает два заболевания: Т-лимфобластная лимфома/лейкоз (90%) и В-лимфобластная лимфома/лейкоз (10%), с экстрамедуллярными очагами поражения[2]. Термин «Влимфобластная лимфома» используют в случаях отсутствия или минимального вовлечения крови и костного мозга (менее 25% лимфобластов в костном мозге). Патологический процесс главным образом развивается в лимфатических узлах и экстранодально[1]

**ВИЧ-ассоциированные лимфомы** – наиболее распространенными подтипами НХЛ у пациентов, живущих с ВИЧ являются ДВККЛ, ЛБ и первичная лимфома центральной нервной системы. Заболеваемость лимфомой Ходжкина и индолентной лимфомой также выше у людей, живущих с ВИЧ, но они встречаются гораздо реже, чем ЛБ или ДВККЛ. Плазмобластная лимфома является менее распространенной формой системных лимфом, составляя менее 5% лимфом у людей, живущих с ВИЧ [9]

## 2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

### 1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- химиотерапия и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

### 2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;

- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Крановского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

### **3) показания к процедуре или вмешательству;**

- наличие агрессивной В-клеточной лимфомы любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага неходжкинской лимфомы.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива агрессивной В-клеточной лимфомы;
- Как основной метод лечения она показана при системных злокачественных образованиях, в том числе и при агрессивной В-клеточной лимфомы, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

### **4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство [8]:**

Персонал, работающий в отделениях онкологических, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе с источниками радиоактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

**5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

**Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
9. ВИЧ-инфекции (HIV Ag/anti-HIV) методом ИФА
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование)\*
13. Гистологическое исследование гребня подвздошной кости\*\*
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. УЗИ ОБП+почек
18. ПЭТ/КТ всего тела\*\*\*
19. КТ с контрастированием\*\*\*\*

**Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ

- 14.Миелограмма
- 15.ИФТ периферической крови
- 16.Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
- 17.Стандартное –цитогенетическое исследование
- 18.Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
- 19.Рентгенография придаточных пазух носа;
- 20.Ортопантомограмма;
- 21.Компьютерная томография грудного сегмента
- 22.КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
- 23.ФГДС;
- 24.Бронхоскопия;
- 25.Колоноскопия;
- 26.УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- 27.Спирография.
- 28.МРТ-головного мозга
- 29.УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
- 30.Холтеровское – мониторингирование ЭКГ

\* В случае если не было проведено ранее.

\*\* В дебюте заболевания (в случае если ранее не было проведено) и при рестадировании (в случае изначального поражения костного мозга).

\*\*\* В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение.

\*\*\*\* В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ.

#### **б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:**

**А) Квалифицированный персонал [8]** (смотрите 4-раздел - требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство).

Рекомендуемые штатный нормативы кабинета/отдела химиотерапевти (онколога)

<b>№ п/п</b>	<b>Наименование должности</b>	<b>Количество должностей</b>
1.	Врач-онколог (химиотерапевт, лучевой терапевт)	1 на 200 тыс. взрослого населения
2.	Медицинская сестра	1 на 1 врача-химиотерапевта
3.	Медицинская сестра процедурной	1
4.	Санитар	1 на кабинет химиотерапии и онкологии; 1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии и/или онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара)

5.	Медицинская сестра палатная (постовая)	1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии (онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара))
6.	Младшая медицинская сестра по уходу за больными	1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии (онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара))

**Б) Требования к соблюдению мер безопасности [8]:** Соблюдение всех санитарных норм и правил химио- и радиационной безопасности согласно нормативно – правовым актам Республики Узбекистан.

**В) Требования к оснащению:**

**Стандарт оснащения кабинета/отдела химиотерапевта (онколога)**

№ п/п	Наименование оборудования	Количество, шт.
1.	Весы медицинские напольные (например, <u>Весы медицинские электронные ВМЭН-150-50/100-Д-А</u> )	1
2.	Микроскоп бинокулярный (например, <u>Микроскопы и запчасти</u> )	1
3.	Рабочее место врача-гематолога с персональным компьютером (например, <u>Стол письменный для врача</u> )	1
4.	Ростомер (например, <u>Ростомер РМ-1</u> )	1
5.	Рабочее место медицинской сестры с персональным компьютером	по числу врачей
6.	<u>Дезар</u>	1
7.	<u>Кушетка</u>	1
8.	Контейнер для транспортировки биоматериалов	1
9.	Шкаф для лекарственных средств и препаратов (например, <u>Шкаф медицинский металлический ШМ-02-МСК</u> )	1
10.	Мешок Амбу (например, <u>Дыхательный аппарат Westmed 562048 (мешок типа Амбу)</u> )	1
11.	Манипуляционный столик (например, <u>Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками</u> )	1
12.	Малый операционный стол	1
13.	Холодильник бытовой с морозильной камерой	1
14.	<u>Кушетка</u> *	1

15.	Перистальтический объемнометрический инфузионный насос*	1
16.	Шприцевой инфузионный насос*	1
17.	Вытяжной шкаф для разведения химиопрепаратов*	1
18.	Контейнер для транспортировки биоматериалов*	1
19.	Стойки для капельниц на колесах*	2
20.	Кресла донорские*	2
21.	Шкаф для лекарственных средств и препаратов* (например, <u>Шкаф медицинский металлический ШМ-02-МСК</u> )	1
22.	Мешок Амбу* (например, <u>Дыхательный аппарат Westmed 562048 (мешок типа Амбу)</u> )	1
23.	Холодильник бытовой с морозильной камерой*	1
24.	Холодильник фармацевтический на 2-14 градусов* (например, <u>Холодильник фармацевтический ХФ-250-2 ПОЗИС</u> )	1
25.	<u>Центрифуга лабораторная (1,5-3 тыс. об/мин)*</u>	1
26.	Манипуляционный столик* (например, <u>Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками</u> )	1
27.	Дезар*	1

\* оснащение кабинета химиотерапевта (онколога) при оказании медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и/или "онкология" в условиях стационара (дневного стационара).

#### **Для проведения лучевой терапии:**

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

## **7) требования к подготовке пациента:**

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение курса химио и/или лучевой терапии решается химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Терапевтические дозы подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о проведении химио- и/или лучевой терапии принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой больному проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

## **8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.**

Всем пациентам с агрессивным В-клеточным лимфомы, после 2 и 4 циклов ХТ, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3,4].

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

В группе пациентов которым ПЭТ/КТ не проведено оценка проводится согласно общепринятым критериям оценки эффективности для ЛПЗ:

**Таблица 3.**

<p>Полная ремиссия (ПР):</p>	<p>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.</p> <p>2. Размеры лимфатических узлов:  а) <math>\leq 1,5</math> см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см;  б) <math>\leq 1,0</math> см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1 см;</p> <p>3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются;</p> <p>4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.</p> <p>ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.</p>
<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРН):</p>	<p>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.</p> <p>2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.</p>
<p>Частичная ремиссия (ЧР):</p>	<p>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.</p> <p>2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.</p> <p>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</p>

	клеток. Больные 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 (Ст)	Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.
Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol>

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
ПРОТОКОЛЫ ПРОФИЛАКТИКИ И  
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ  
«АГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ  
ЛИМФОМЫ»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Код(ы) МКБ:**

<b>МКБ-10</b>		<b>МКБ-9</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>	<b>Код</b>	<b>Название</b>
C83.3	Диффузная неходжкинская лимфома крупноклеточная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C83.4	Диффузная неходжкинская лимфома иммунобластная	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
C83.5	Диффузная неходжкинская лимфома лимфобластная	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
C83.6	Диффузная неходжкинская лимфома недифференцированная	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
C83.7	Лимфома Беркитта	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
C83.8	Другие типы неходжкинских лимфом	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
C83.9	Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C88.9	Злокачественные иммунопролиферативные болезни, неуточненные	41.50	Полная спленэктомия
		86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
		41.98	Другие манипуляции на костном мозге
		99.791	Заготовка стволовых гемопоэтических клеток крови для ауотрансплантации
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1456">https://mkb-10.com/index.php?pid=1456</a>			

<b>МКБ-11</b>	
2A81	Диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы
2A81.0	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
2A81.1	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
2A81.2	Плазмобластная лимфома
2A81.3	Лимфоматоидный гранулематоз
2A81.4	Крупно-В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
2A81.5	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы

2A81.6	Вирус Эпштейна-Барр-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома пожилых людей
2A81.7	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением
2A81.8	ALK-положительная В-крупноклеточная лимфома
2A81.9	Первичная выпотная лимфома
2A81.A	Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей»
2A81.Y	Другие уточненные диффузные В-крупноклеточные лимфомы
2A81.Z	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, не уточненная
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947</a>	

## 1. Основная часть

### - Введение

Лимфому можно классифицировать как индолентную или агрессивную. Индолентные лимфомы растут медленнее и могут проходить периоды, когда они «спят» и не причиняют никакого вреда. Эти лимфомы часто не требуют немедленного лечения. Агрессивные неходжкинские лимфомы - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

### - Определение – профилактики или реабилитации.

**Профилактическая медицина** (ссылка на источник: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F\\_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0)) (профилактикология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный»<sup>[1]</sup> и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития<sup>[2][3]</sup>.

Собственно профилактика подразделяется на<sup>[4]</sup>:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика<sup>[4]</sup>.

Профилактика — основное направление медицины<sup>[2][5]</sup> и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья

и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического<sup>[6]</sup>, архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера<sup>[7]</sup>. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями<sup>[8][9]</sup>.

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной<sup>[10][11]</sup>.

**Медицинская реабилитация** (ссылка на источник: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F\\_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F)) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление<sup>[1]</sup>) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности<sup>[2][3][4]</sup>.

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме<sup>[5]</sup>.

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

## 2.1. Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни<sup>[17]</sup>. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют

укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья<sup>[17]</sup>. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения)<sup>[16]</sup>.

2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) реабилитацию<sup>[15]</sup>.

## 2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

### 1. Реабилитация

- Всем пациентам с агрессивной В-клеточной лимфомы на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [119, 120].

- Специальных методов реабилитации при агрессивной В-клеточной лимфомы не существует. Реабилитация пациентов с агрессивной В-клеточной лимфомы 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.

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

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

## 2. Профилактика

Методов профилактики агрессивной В-клеточной лимфомы в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу агрессивной В-клеточной лимфомы с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у 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 [11, 17, 18].

- Диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки (КТ или рентгенография), УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов. Для пациентов, получавших антрациклины и блеомицин в сочетании с облучением средостения - исследование функции сердца (ЭКГ и ЭхоКГ) и легких (спирография).

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

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу агрессивной В-клеточной лимфомы с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику [121].

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5). Комментарий:*

График диспансерного наблюдения детей после завершения терапии по поводу агрессивной В-клеточной лимфомы

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
Клинический осмотр	4 - 8х	4 - 8х	4х	2х	2х	Индивидуально
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	Индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2 - 1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х	

### 2.3. Методы и процедуры профилактики:

### 1) Цель профилактики:

предупреждение возникновения агрессивной В-клеточной лимфомы, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

### 2) Первичная профилактика:

Специфической профилактики агрессивной В-клеточной лимфомы не разработано. Уменьшить риск развития этой патологии поможет соблюдение следующих рекомендаций:

- Отказ от контактов с канцерогенными веществами.
- Своевременное лечение инфекционных заболеваний.
- Вакцинация, меры по укреплению иммунитета.
- Отказ от вредных привычек, ведение здорового образа жизни.
- Прохождение профилактических осмотров.
- Посещение онколога при появлении сомнительных симптомов, особенно для пациентов из группы риска.
- скрининговые обследования при обнаружении факторов риска.

Они предназначены для всех, проводится индивидуально, везде и всегда (особенно при ремиссии заболевания после получения радикального лечения и при наличии факторов риска).

### 3) Скрининг - если существуют методы скрининга в данной нозологии,

- Больным завершившим лечение по поводу агрессивной В-клеточной лимфомы с достижением ПР, рекомендуется скрининг поздних эффектов терапии, скрининг органных осложнений проведенного лечения и скрининг по кардиотоксическим эффектам [121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

### Скрининг поздних эффектов противолимфомной терапии

1 год от окончания терапии(каждые 3 мес.)	- осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) - ежемесячное самообследование молочных желез - общий анализ крови + СОЭ - Рентгенография органов грудной клетки/КТ шей/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III - IV стадий - ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены /тестостерон, гормоны щит. железы
2 год от окончания терапии	- осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес. - ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса

3 год от окончания терапии	- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы гормонального статуса
4 год от окончания терапии	- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы гормонального статуса
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

### Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение средостения	Доза антрациклинов	ЭхоКГ
< 1 года	+	любая	раз в год
		< 200 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 года
		> 200 мг/м <sup>2</sup>	раз в год
1 - 4 лет	+	любая	раз в год
		< 100 мг/м <sup>2</sup>	каждые 5 лет
		100 - 300 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 года
		> 300 мг/м <sup>2</sup>	раз в год
> 5 лет	+	< 300 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 года
		> 300 мг/м <sup>2</sup>	раз в год
	-	< 200 мг/м <sup>2</sup>	каждые 5 лет
		200 - 300 мг/м <sup>2</sup>	каждые 2 года
		> 300 мг/м <sup>2</sup>	раз в год

Больные, которые получают химиотерапию, между ее циклами нуждаются в приеме поддерживающего общеукрепляющего лечения, сбалансированном питании и положительных эмоциях, возможно, в проведении сеансов психотерапии.

Пациенты, получавшие лечение лимфомы, независимо от его результата нуждаются в диспансерном наблюдении у онкогематолога. Лица, достигшие ремиссии болезни, посещают врача сначала каждые три месяца, затем дважды в год – проходят осмотр и дополнительные методы обследования, позволяющие оценить качество ремиссии. Отсутствие рецидивов болезни в течение 5 лет – показатель того, что человек выздоровел и может быть снят с наблюдения.

4) **Вторичная профилактика** - вторичные профилактические мероприятия при данной нозологии включают профилактические осмотры, скрининг, обследование с целью раннего выявления заболевания.

5) **Третичная профилактика** или реабилитация агрессивной В-клеточной лимфомы:

Меры реабилитации пациентов после лечения зависят от длительности курса и выбранных способов терапии рака. В обязательном порядке необходимо:

- Посещать онколога для регулярных обследований.
- Принимать рекомендованные препараты для снижения риска рецидива и повышения иммунитета.
- Полноценно питаться.
- Исключить вредные привычки и воздействие неблагоприятных внешних факторов.
- Выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

## **2.4. Методы и процедуры реабилитации:**

цель реабилитации агрессивной В-клеточной лимфомы:

- полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсация утраченных функций пораженного органа или системы;
- поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса;
- предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма;
- предупреждение и снижение степени возможной инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- сохранение работоспособности пациента;
- социальная интеграция пациента в общество.

## **3. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю).**

Первичная профилактика агрессивной В-клеточной лимфомы приводит к уменьшению вероятности заболеть с агрессивной В-клеточной лимфомы путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных заболеваний и осложнений.

Вторичная профилактика приводит к раннему выявлению агрессивной В-клеточной лимфомы в бессимптомных и предклинических стадиях, при которых вероятность полного излечения от агрессивной В-клеточной лимфомы высока.

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным агрессивной В-клеточной лимфомы, которые получают и/или завершили цитостатическую терапию независимо от возраста, стадии гистологического вида.

Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях отклонения от нормы клинических результатов анализов

и ухудшения (не улучшения) соматического состояния больного во время и после специфической цитостатической терапии.

**3.1. Критерии для определения проведения видов профилактики** (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины).

- Первичная профилактика рекомендуется всем слоям населения, особенно молодым людям, с целью предотвращения развития агрессивной В-клеточной лимфомы [1, 3]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Всем пациентам с агрессивной В-клеточной лимфомы и/или с тяжелым клиническими видами заболевания рекомендовано проведение профилактики осложнений специфической терапии с целью предотвращения развития инвалидизации и летальности пациентов [4, 11]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Пациентам после завершения специфической цитостатической терапии всем больным рекомендовано проведение третичной – реабилитационной профилактики [20, 27]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).*

**3.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур** (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

Реабилитационные процедуры проводятся:

1 год от окончания терапии(каждые 3 мес.):

- осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания)
- ежемесячное самообследование молочных желез
- общий анализ крови + СОЭ
- Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III-IV стадий
- ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены/тестостерон, гормоны щит. железы.

2 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес.
- ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

3 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.
- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.

- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- Переход под наблюдение в катamnестическую службу

#### **4. Этапы и объемы реабилитации:**

Пациенты с агрессивной В-клеточной лимфомы должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-гематолога, врача-педиатра, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными агрессивной В-клеточной лимфомы [1,24]. Осмотр пациентов врачом-гематологом, врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой [1,6].

Диспансерное наблюдение за пациентами с агрессивной В-клеточной лимфомы включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершённых циклов цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с агрессивной В-клеточной лимфомы рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии либо гематологии [1,3]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

#### **5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:**

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- УЗИ ОБП+почек, ОМТ, мочевого пузыря, периферических лимфоузлов;
- Рентген исследование грудной клетки;
- МСКТ грудной клетки или ПЭТ/КТ всего тела;

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

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
- Определение КЩС и газов крови;
- Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
- Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
- Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
- Стандартное –цитогенетическое исследование
- Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
- КТ головы, шеи, брюшной полости, ОБП с контрастированием;
- ФГДС;
- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- Спирография.
- МРТ-головного мозга
- УЗИ плевральной полости;
- Холтеровское – мониторингирование ЭКГ
- КТ с контрастированием

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

## **6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:**

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТ/КТ через 3 мес от завершения инициальной терапии [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу агрессивной В-клеточной лимфомы с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно [3] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-мес в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если последний ПЭТ/КТ был 4-5б Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

## **7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:**

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при агрессивной В-клеточной лимфоме следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеванием или фактором риска агрессивной В-клеточной лимфомы.

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
ПРОТОКОЛЫ ПАЛЛИАТИВНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ  
«АГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ  
ЛИМФОМЫ»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Код(ы) МКБ:**

<b>МКБ-10</b>		<b>МКБ-9</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>	<b>Код</b>	<b>Название</b>
C83.3	Диффузная неходжкинская лимфома крупноклеточная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C83.4	Диффузная неходжкинская лимфома иммунобластная	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
C83.5	Диффузная неходжкинская лимфома лимфобластная	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
C83.6	Диффузная неходжкинская лимфома недифференцированная	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
C83.7	Лимфома Беркитта	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры
C83.8	Другие типы неходжкинских лимфом	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
C83.9	Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная	40.11	Биопсия лимфатической структуры
C88.9	Злокачественные иммунопролиферативные болезни, неуточненные	41.50	Полная спленэктомия
		86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
		41.98	Другие манипуляции на костном мозге
		99.791	Заготовка стволовых гемопоэтических клеток крови для ауотрансплантации
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1456">https://mkb-10.com/index.php?pid=1456</a>			

<b>МКБ-11</b>	
2A81	Диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы
2A81.0	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
2A81.1	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
2A81.2	Плазмобластная лимфома
2A81.3	Лимфоматоидный гранулематоз
2A81.4	Крупно-В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
2A81.5	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы

2A81.6	Вирус Эпштейна-Барр-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома пожилых людей
2A81.7	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением
2A81.8	ALK-положительная В-крупноклеточная лимфома
2A81.9	Первичная выпотная лимфома
2A81.A	Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижних конечностей»
2A81.Y	Другие уточненные диффузные В-крупноклеточные лимфомы
2A81.Z	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, не уточненная
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#2009008947</a>	

## 1. Основная часть

### 1) Введение

Лимфому можно классифицировать как индолентную или агрессивную. Индолентные лимфомы растут медленнее и могут проходить периоды, когда они «спят» и не причиняют никакого вреда. Эти лимфомы часто не требуют немедленного лечения. Агрессивные неходжкинские лимфомы - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

### 2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии:

#### **Агрессивные В-клеточные лимфомы**

По течению заболевания неходжкинские лимфомы делятся на индолентные и агрессивные.

**Агрессивные неходжкинские лимфомы** - это наиболее распространенный подтип НХЛ, который характеризуется быстрым темпом роста опухоли в лимфатических узлах, селезенки, печени, с поражением костного мозга и других органов.

**Диффузные В-крупноклеточные лимфомы** - В-клеточная опухоль, образованная диффузным пролифератом из среднего и крупного размера лимфоидных клеток. Среди диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфом выделяют отдельные клиничко-морфологические категории, исходя из морфологических, иммунофенотипических, молекулярных, биологических и клинических характеристик. Лимфомы, которые не соответствуют специфическим критериям определенной клиничко-морфологической категории диффузной

крупноклеточной В-клеточной лимфомы, называют диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, не уточненной [1].

ДВККЛ являются наиболее распространенными лимфоидными новообразованиями у взрослых, составляя примерно 30% всех неходжкинских лимфом (НХЛ), диагностируемых ежегодно [2]. В возрасте до 18 лет частота заболеваемости ДВККЛ не превышает 8-10%. Риск развития опухоли увеличивается с возрастом и значительно выше у людей с серопозитивностью на вирус гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека. [3]. Медиана возраста составляет 64 года. Несколько чаще болеют мужчины [1].

**Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома** - представляет собой отдельный подтип НХЛ, который гистологически неотличим от ДВККЛ, с первичным очагом заболевания в переднем средостении. Средний возраст 35 лет. Заболеваемость преобладает у женщин [4,5].

ПМ-ДВККЛ возникает из В-клеток тимуса с начальным местно-региональным распространением на надключичные, шейные, прикорневые узлы, в средостение и легкие. Клинические симптомы могут быть связаны с быстрым ростом новообразования средостения, включая синдром верхней полой вены, выпот в перикард и плевральный выпот [4].

**В-клеточная лимфома неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина (Лимфома серой зоны)** - В классификации ВОЗ эта В-клеточная лимфома с признаками, характерными как для классической лимфомы Ходжкина, так и для диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, особенно первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, отнесена к пограничной категории, названной В-клеточной лимфомой неклассифицируемой с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина [1]. Чаще всего эти лимфомы возникают в средостении. Обычно они наблюдаются у мужчин, средний возраст 20-40 лет. Имеет более плохой клинический прогноз, чем КЛХ или ПМ-ДВККЛ [2].

**В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с двойной или тройной поломкой (транслокацией) “double-hit” или “triple-hit”**- агрессивные В-клеточные лимфомы, характеризующиеся транслокациями генов MYC и BCL2 и/или BCL6. Категория объединяет все В-клеточные лимфомы (кроме фолликулярной лимфомы и В-лимфобластного лейкоза/лимфомы) с перестройками генов MYC и BCL2 и/или BCL6. Эти перестройки генов можно обнаружить с помощью стандартного кариотипирования, FISH или других методов молекулярной диагностики [1]. Эти лимфомы развиваются преимущественно у пациентов пожилого возраста. Медиана возраста составляет 60-70 лет. Несколько чаще болеют мужчины [1]. ДВККЛ, которые иммуногистохимически экспрессируют белки MYC и BCL2, но цитогенетически отрицательны на поломки,

не относятся к данной группе агрессивных В-клеточных лимфом, так называемые лимфомы с двойной экспрессией (Dual Expression Lymphomas). Эти лимфомы так же имеют плохой прогноз по сравнению с классической ДВККЛ, но в настоящее время лечение не отличается от терапии типичных случаев ДВККЛ[6].

**Лимфома Беркитта** – это опухоль, субстратом которой являются атипичные мономорфные В-лимфоциты среднего размера с базофильной цитоплазмой несущие перестройку гена с-МУС, экспрессирующие маркеры центра фолликула и обладающие высокой пролиферативной активностью[7]. В текущей классификации ВОЗ указано три клинических варианта ЛБ[8]:

1 *Эндемический* - наиболее распространенная форма злокачественных новообразований у детей, встречающаяся в экваториальной Африке, и большинство случаев связано с Эпштейн-Барр вирусом.

2. *Спорадический* - составляют от 1% до 2% всех лимфом взрослых, могут быть связаны с ЭБВ-инфекцией примерно в 30% случаев.

3. *ЛБ, ассоциированная с иммунодефицитом* - встречается в основном у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, у людей с врожденным иммунодефицитом и у некоторых пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток .

**ДВККЛ, трансформированная** - данный вид лимфомы возникает как следствие трансформации зрелоклеточных индолентных НХЛ (в частности, лимфомы из малых лимфоцитов/хронического лимфолейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии и некоторых других.

**Лимфобластная лимфома** – категория лимфобластных лимфом включает два заболевания: Т-лимфобластная лимфома/лейкоз (90%) и В-лимфобластная лимфома/лейкоз (10%), с экстрамедуллярными очагами поражения[2]. Термин «Влимфобластная лимфома» используют в случаях отсутствия или минимального вовлечения крови и костного мозга (менее 25% лимфобластов в костном мозге). Патологический процесс главным образом развивается в лимфатических узлах и экстранодально[1]

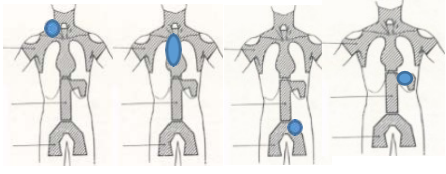
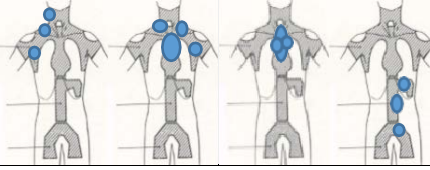
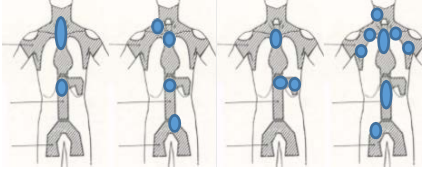
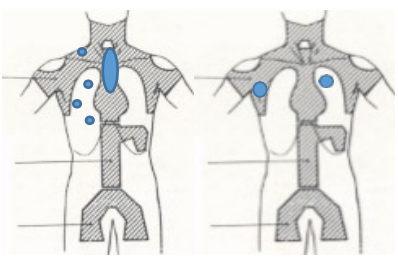
**ВИЧ-ассоциированные лимфомы** – наиболее распространенными подтипами НХЛ у пациентов, живущих с ВИЧ являются ДВККЛ, ЛБ и первичная лимфома центральной нервной системы. Заболеваемость лимфомой Ходжкина и индолентной лимфомой также выше у людей, живущих с ВИЧ, но они встречаются гораздо реже, чем ЛБ или ДВККЛ. Плазмобластная лимфома является менее распространенной формой системных лимфом, составляя менее 5% лимфом у людей, живущих с ВИЧ [9]

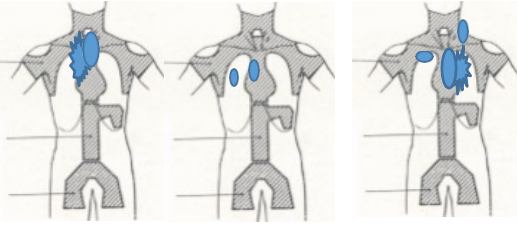
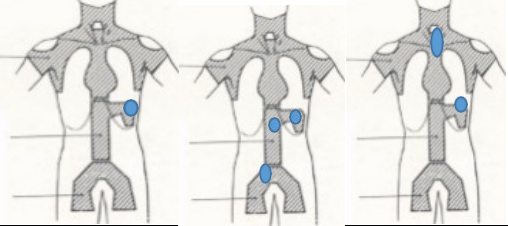
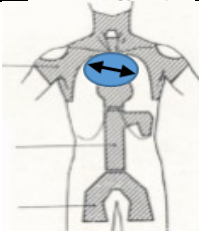
### 3) Классификация

Совместно с определением патоморфологического варианта ДВККЛ, у каждого пациента с ДВККЛ должна быть определена стадия заболевания согласно

классификации Ann Arbor [10], а также группа риска согласно одной из прогностических моделей для ДВККЛ [11-13]

### Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold [10]

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры <sup>1</sup>	
Стадия II	Поражение двух или более <sup>2</sup> лимфатических зон по одну сторону диафрагмы <sup>3</sup>	
Стадия III	Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы <sup>4</sup>	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов.</li> <li>• Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.</li> <li>• Поражение печени и/или костного мозга.</li> </ul>	
Для всех стадий		
A	Отсутствие признаков В-стадии.	
В <sup>5</sup>	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления.</li> <li>• Ночные профузные поты</li> <li>• Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев</li> </ul>	

E <sup>6</sup>	<p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только региональных лимфатических узлов</li> <li>• При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани</li> </ul>	
S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)	
X <sup>7</sup>	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс <sup>8</sup> более 1/3	

<sup>1</sup> К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

<sup>2</sup> При агрессивных в-клеточных лимфомах для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II<sub>4</sub>).

<sup>3</sup> Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

<sup>4</sup> Рекомендуется различать стадию III<sub>1</sub>, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III<sub>2</sub>, с поражением забрюшинных лимфузлов.

<sup>5</sup> Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

<sup>6</sup> Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

<sup>7</sup> Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

<sup>8</sup> Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

### Стратификация группы риска:

#### Международный прогностический индекс (IPI) для всех пациентов[11].

Стадия III-IV по AnnArbor	Низкий риск 0 балл
ЛДГ > нормы	Низкий/промежуточный риск 1 балл
ECOG 2-4	Высокий/промежуточный риск 2 балла
	Высокий риск 3 балла
	1 критерий – 1 балл

#### Международный прогностический индекс (NCCN-IPI) [12]:

Возраст 40-60 лет	1 балл	Низкий риск 0-1 балл Низкий/промежуточный риск 2-3 балла Высокий/промежуточный риск 4-5 балла Высокий риск 6 и более баллов 1 критерий = 1 балл
Возраст >60 и <75 лет	2 балла	
Возраст ≥75 лет	3 балла	
ЛДГ норма	0	
ЛДГ выше 1 или 3 норм	1 балл	
ЛДГ выше более 3 норм	2 балла	
ECOG ≥2	1 балл	
Стадия III-IV по AnnArbor	1 балл	
Экстранодальное поражение (КМ, ЦНС, печень/ЖКТ, легкие)	1 балл	

#### Прогностическая модель для оценки риска поражения ЦНС (CNS-IPI) [13]:

Возраст >60	Низкий риск 0-1 балл Промежуточный риск 2-3 балла Высокий риск 4-6 баллов или поражение надпочечника *1 критерий – 1 балл
ЛДГ выше нормы	
ECOG ≥1	
Стадия III-IV по AnnArbor	
>1 экстранодальное поражение	
Поражение почки или надпочечника	

**Дополнительные показания к профилактике со стороны ЦНС независимо от оценки риска ЦНС[13]:**

- ВИЧ-ассоциированная лимфома;
- Лимфома яичка;
- В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности с транслокациями MYC и BCL2, и/или BCL6, HGBL NOS;
- Первичная кожная ДВККЛ (“leg type”);
- Стадия IЕ ДВККЛ груди.

## **2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:**

**1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:**

- Проведение паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

**2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:**

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Наличие жизнеугрожающих состояний;

**3. Диагностические критерии** (описание достоверных признаков синдрома):

**1) Жалобы и анамнез:**

- увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное);
- кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения;
- отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены;
- тяжесть в левом подреберье – за счет увеличения селезенки;
- общая слабость, повышенная утомляемость;
- **В-симптомы:** повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время; снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев).

## **2) Общее, физикальное обследование:**

- идентификация пальпируемых лимфоузлов и органомегалии представлена одним или несколькими узлами;
- увеличение лимфоузлов различной локализации;
- увеличение размеров печени и селезенки.

## **3) Лабораторные исследования, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:**

- Общий анализ крови – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: ОАК может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный лейкоцитоз. Часто отмечается ускорение СОЭ до значительных цифр. Анемия наблюдается редко и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком;
- Биохимический анализ крови – лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевая кислота, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов;
- Гистологическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- Иммуногистохимическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- Гистологическое исследование гребня подвздошной кости – обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. В случае первичного поражения костного мозга, трепанобиопсия должна выполняться в рестадировании и при завершении терапии. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата [3].

## **4) Инструментальные исследования, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:**

- ПЭТ/КТ – для более точного стадирования процесса в дебюте заболевания, а также адекватной оценки ответа на лечение, в том числе при подозрении на рецидив заболевания является необходимым проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенную с компьютерной томографией с туморотропными радиофармпрепаратами [3, 14-16].
- КТ с контрастированием (органов брюшной полости, малого таза, шеи) – при невозможности проведения ПЭТ/КТ рекомендуется выполнить КТ шеи,

грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [3].

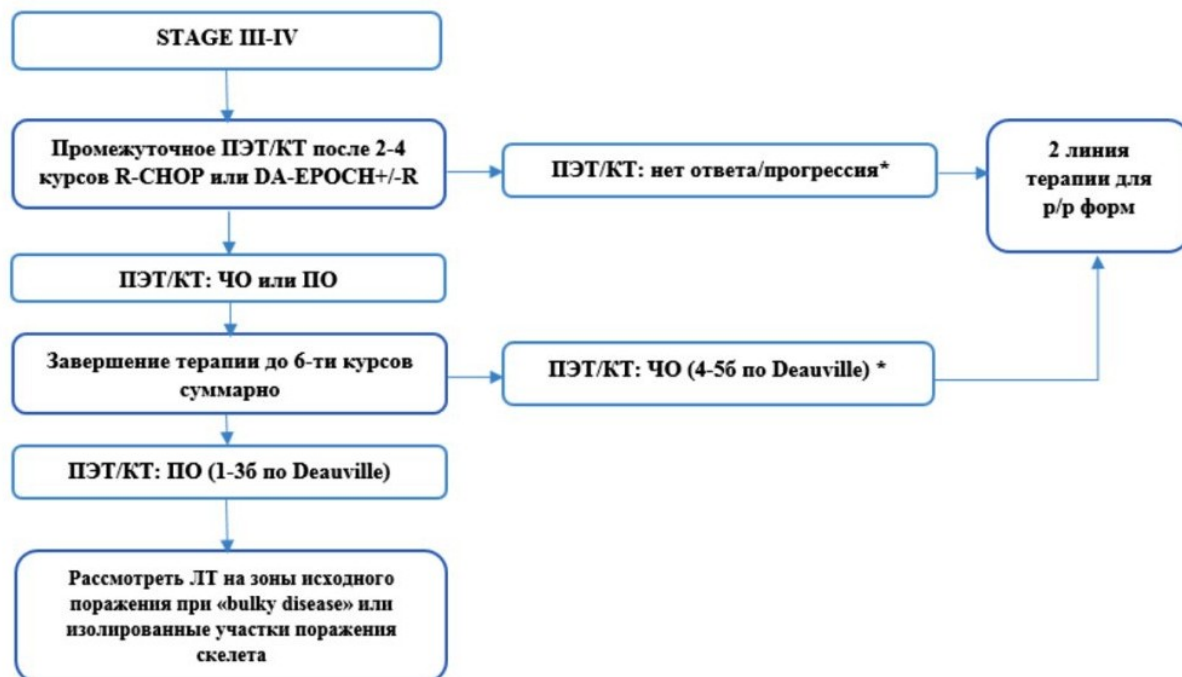
- УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов.
- МРТ-головного мозга – при подозрении на поражение головного мозга

#### **4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.**

- ✓ Предотвратить и устранить боль и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

#### **5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.**

Пациентам до 60 лет с III-IV стадии ДВККЛ рекомендовано проведение 3-4 курсов R-СНОР или DA-ЕРОСН+/-R с последующим рестадированием. При достижении ответа, рекомендовано продолжить терапию до 6-го курса с планированием консолидирующей лучевой терапии на зоны с исходно массивными опухолевыми образованиями («bulky disease») и/или изолированными очагами поражения костей. Если результаты ПЭТ-сканирования положительны (4-5b Deauville) после 6 курсов, пациент должен рассматриваться как кандидат на высокодозную химиотерапию с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (ВДХТ+Ауто-ТГСК)[2].



*\*NB! При ПЭТ/КТ+ (позитивных) результатах рекомендована повторная биопсия перед изменением курса лечения.*

- Контрольное ПЭТ/КТ после ЛТ рекомендуется проводить не менее чем через 8 недель после ЛТ. Ложноположительные результаты могут быть вызваны изменениями после лечения[2].
- R-СНОР в общей сложности 6 курсов, является предпочтительным режимом для пациентов с III-IV стадией ввиду меньшей токсичности по сравнению с другими режимами. DA-ЕРОСН-R также включен в качестве альтернативной схемы для отдельных пациентов [19, 21].
- Пациенты без ответа на лечение или с прогрессирующим заболеванием должны получать терапию, по схемам для рецидивирующего или рефрактерного заболевания.
- Пациентам с высоким риском вовлечения ЦНС (4-6 баллов по CNS-IP1), а также пациентам с ВИЧ-ассоциированной лимфомой, лимфомой яичка, лимфомой высокой степени злокачественности с транслокацией MYC, BCL-2 и/или BCL-6, лимфомой высокой степени злокачественности, неклассифицируемой, или ДВККЛ с вовлечением почек или надпочечников, рекомендовано проведение профилактики рецидива ЦНС, включающая 4 интратекальных введения метотрексата (12-15 мг), цитарабина(30 мг), и дексаметазона (4мг) и/или 2 системных введения высоких доз метотрексата (1,5-3 г/м<sup>2</sup>) во время 2-4 курсов химиотерапии [13,22].
- Одновременное применение высоких доз метотрексата с DA-ЕРОСН может привести к неприемлемой токсичности.

**Лечение рецидивов/рефрактерное течения:**

- Пациентам с рецидивирующим/рефрактерным течением ДВККЛ рекомендуется проведение ХТ по любой из схем терапии 2-й линии с перспективой аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Аутологичная ТГСК по-прежнему считается стандартом терапии пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ДВККЛ, достигшим ЧО или ПО на 2-ю линию химиотерапии [23].
- Эффективные схемы второй линии для пациентов, которые являются кандидатами на ВДХТ+АутоТГСК: R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и цисплатин), R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин и этопозид), R-DHAX (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и оксалиплатин) или R-GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин или карбоплатин)[2]
- Ритуксимаб следует включить в терапию второй линии, если рецидив наступил более чем через 6 месяцев от завершения лечения и наличия сохраняющейся CD20+ позитивности по данным ИГХ. Ритуксимаб часто не следует назначать пациентам с первичной рефрактерной болезнью.
- Нет данных и рекомендаций по консолидирующей терапии после ауто-ТГСК для ДВККЛ.
- Ауто-ТГСК пациентам с рефрактерным заболеванием, не отвечающим на терапию спасения не показана.
- Пациенты, рецидивирующие после ауто-ТГСК, обычно имеют плохой прогноз. Терапевтические возможности ограничены.
- Алло-ТГСК считается вариантом лечения пациентов с ДВККЛ, у которых наблюдается рецидив или прогрессирование после ауто-ТГСК. Алло-ТГСК следует рассматривать у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний.

### **Рекомендуемые схемы 2-й линии терапии для кандидатов на ТКМ.**

#### **Предпочтительные режимы:**

- DHAP ± ритуксимаб [24].
- DHAX ± ритуксимаб [25,26].
- GDP ± ритуксимаб [27].
- ICE ± ритуксимаб [28].

#### **Другие рекомендуемые режимы**

- ESHAP ± ритуксимаб [29].
- GemOx ± ритуксимаб [30].

### **Рекомендуемые схемы 2-й линии терапии для НЕ кандидатов на ТКМ.**

#### **Предпочтительные режимы:**

- GemOx ± ритуксимаб [30,64];

- Полатузумаб ведотин ± бендамустин ± ритуксимаб [66,67];
- Другие рекомендуемые режимы (в алфавитном порядке) [2]:
- CEPP ± ритуксимаб;
  - CEOP ± ритуксимаб;
  - DA-EPOCH ± ритуксимаб;
  - GDP ± ритуксимаб;
  - Brentuximab vedotin для CD30+ случаев;
  - Бендамустин ± ритуксимаб;
  - Ибрутиниб (non-GCB);
  - Леналидомид ± ритуксимаб (non-GCB).

### **1) Немедикаментозное лечение.**

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

### **Трансфузионная поддержка.**

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

### **Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):**

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

### Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  или появлении гемorragических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне –  $20 \times 10^9/\text{л}$ ;
- При наличии гемorragического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

### Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с МНО  $\geq 2.0$  (при нейрохирургических вмешательствах  $\geq 1.5$ ) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

## 2) Медикаментозное лечение.

### Основные схемы химиотерапии:

#### R-СНОР [18,56]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	0 или 1	в/в
Доксорубицин	50 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м <sup>2</sup> /сут (не более 2-х мг)	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	в/в или внутрь
Курс возобновляется на 22 день.			

**DA-R-EPOCH<sub>1</sub> [19,21,31,35]:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	0 или 1	в/в
Этопозид	50 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-4	непрерывная 96- часовая инфузия
Доксорубин	10 мг/м <sup>2</sup> /сут		
Винкристин	0,4 мг/м <sup>2</sup> /сут (не более 2 мг)		
Циклофосфамид	750 мг/м <sup>2</sup> /сут	5	в/в, в течение 1 часа
Преднизолон	60 мг/м <sup>2</sup>	5	Внутрь, 2 раза в день
G-КСФ	300 мкг	с 6 дня до уровня нейтрофилов $\geq 5 \cdot 10^9$	П/к 1р /сут
<p>Курс возобновляется на 22 сутки<sup>2</sup>. В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозида, доксорубина и циклофосфамида корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нейтрофилы <math>\geq 0,5 \cdot 10^9</math>/л – увеличение доз на 20%;</li> <li>• нейтрофилы <math>&lt; 0,5 \cdot 10^9</math>/л при 1-2 измерениях – сохранение доз предыдущего курса;</li> <li>• нейтрофилы <math>&lt; 0,5 \cdot 10^9</math>/л при 3 и более измерениях и/или тромбоциты <math>&lt; 25 \cdot 10^9</math>/л – снижение доз на 20%.</li> </ul> <p>Контроль ОАК проводится каждые 2р/неделю с перерывом в 3 дня.</p>			

<sup>1</sup> В случае применения курса у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами доза циклофосфамида регулируется в зависимости от уровня CD4:

- Если исходное количество CD4  $> 200$  клеток/мм<sup>3</sup>, доза циклофосфамида 750 мг/м<sup>2</sup>.
- Если исходное количество CD4 составляет 50–200 клеток/мм<sup>3</sup>, доза циклофосфамида с 375 мг/м<sup>2</sup>.
- Для исходного уровня CD4  $< 50$  клеток/мм<sup>3</sup> доза циклофосфамида не выше 187,5 мг/м<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>Если уровень нейтрофилов 1 тыс/мкл, уровень тромбоцитов выше 100 тыс/мкл.

**Бендамустин+ритуксимаб (BR) [65].**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Бендамустин	90 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-2	в/в, в течение 1-2х часов.
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Курс возобновляется на 22 день (максимально до 8 циклов).			

**Монотерапия Ритуксимабом (поддерживающая терапия) [2].**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Курс каждые 8 недель в течение 2 лет.			

#### R-mini-СНОР [61,62]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Доксорубицин	25 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	400 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1 мг/сут	1	в/в
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-5	внутри
Курс возобновляется на 22 день.			

#### ICE [28,57]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup>	1-3	в/в, капельно
Ифосфамид	5000 мг/м <sup>2</sup>	2	в/в, 24-часовая инфузия + урометексан в аналогичной дозе
Карбоплатин	400 мг/м <sup>2</sup>	2	в/в капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

#### ДНАР [24]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг	1-4	в/в или внутри
Цисплатин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в капельно, 24-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

#### ДНАХ [25,26]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг/сут	1-4	в/в или внутри
Оксалиплатин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в капельно, 2-х-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

#### ESHAP[29]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	40 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-4	в/в, капельно, в течение часа
Метилпреднизолон	500 мг/сут	1-5	в/в, капельно, в течение 15 минут
Цисплатин	25 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-4	в/в, непрерывная 24- часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м <sup>2</sup> /сут	5	в/в, капельно, в течение 2 часов
Курс возобновляется на 22 или 29сут.			

#### GDP[46]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Цисплатин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> /сут	1,8	в/в, капельно
Дексаметазон	40 мг	1-4	внутри
Курс возобновляется на 22 сут.			

#### GemOx[30,64]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Оксалиплатин	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

#### Монотерапия Бендамустин [65]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Бендамустин	120мг/м <sup>2</sup> /сут	1-2	Внутривенно
Курс возобновляется на 22 сут. До 6-ти курсов.			

#### Монотерапия леналидомидом [68]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25мг	1-21	Внутри
<b>Курс возобновляется на 29 сутки.</b>			
Для профилактики лизиса опухоли пациентам с увеличенными лимфатическими узлами (> 5 см); назначать стероиды (например, преднизон 20 мг перорально в течение 5-7 дней с последующим быстрым снижением дозы в течение 5-7 дней).			

#### Поддерживающая терапия леналидомидом:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
--------------------	----------------	--------------	------------

Леналидомид	25мг	1-21	Внутрь
<b>Курс возобновляется на 29 сутки в течении 2-х лет (до прогрессирования заболевания и/ или недопустимого токсического действия).</b>			

#### Леналидомид+Ритуксимаб[68]:

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Леналидомид	25 мг/сут	1-21	внутри
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Курс повторяют каждые 28 дней. Леналидомид** 20 мг ежедневно, до, во время и после применения ритуксимаба**, до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия. Ритуксимаб** 375 мг/м <sup>2</sup> в/в кап. 4 еженедельных введения, после двух 28-дневных циклов леналидомида (после 8 недель приема леналидомида).			

#### Монотерапия Пембролизумабом [33]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Пембролизумаб	200мг	1	Внутривенно в течение 30 мин
<b>Курс возобновляется на 22-й день.</b>			

#### Монотерапия Ниволумабом [34]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ниволумаб	3 мг/кг или 240мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	1	в/в в течение 60 мин
Курс возобновляется на 15-й день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29-й день (для дозы 480 мг).			

#### Монотерапия Ибрутиниб [69]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ибрутиниб	560 мг в сутки внутрь (4 капсулы)	Ежедневно	Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

#### Полатузумаб-ведотин+Бендамустин+Ритуксимаб (POLO-BR) [66,67].

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
--------------------	----------------	--------------	------------

Полатузумаб ведотин	1,8мг/м2/сут	1	в/в кап за 90 мин (первое введение, в последующем возможно введение за 30 мин при хорошей переносимости)
Бендамустин	90 мг/м2/сут	1-2	в/в, в течение 1-2х часов.
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	1	в/в, капельно
Курс возобновляется на 22 день до 6 курсов.			

### **R-CODOX-M/R-IVAC[36,40,41,51].**

CODOX-M (циклы 1, 3):

- циклофосфамид 800 мг/м2 в/в, день 1;
- винкристин 1,5 мг/м2 (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8;
- доксорубицин 40 мг/м2 в/в, день 1;
- циклофосфамид 200 мг/м2/сут. в/в, дни 2-5;
- цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3;
- метотрексат 300 мг/м2 в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м2 в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м2 в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м2 в/в в течение последующих 23 часов), день 10;
- метотрексат 12 мг интратекально, день 15;
- лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата;
- Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/л$ ;
- IVAC (циклы 2, 4):
- этопозид 60 мг/м2 (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5;
- ифосфамид 1,5 г/м2 (у больных старше 65 лет – 1 г/м2) в/в, дни 1-5;
- цитарабин 2 г/м2 (у больных старше 65 лет – 1 г/м2) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения);
- метотрексат 12 мг интратекально, день 5;
- Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/л$ ;
- Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов  $> 1 \times 10^9/л$  и уровня тромбоцитов  $> 75 \times 10^9/л$  без поддержки Г-КСФ.

### **R-HyperCVAD/R-HMA[42,43,53].**

Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD):

- циклофосфамид 300 мг/м2, в/в, каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений);
- дексаметазон 40 мг, в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14;
- доксорубицин 50 мг/м2, в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4;
- винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11.

- Циклы 2, 4, 6, 8 (НМА):
  - метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1;
  - цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> (у больных старше 60 лет – 1 г/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения);
  - метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений);
  - ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), дни 1,11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений;
- профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
  - метотрексат 12 мг интратекально, день 2;
  - цитарабин 100 мг интратекально, день 7.

#### **R+/-СЕОР:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Этопозид	75 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в
Винкристин	1,4 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-5	внутри
Курс повторяют каждые 21 день.			

#### **R+/-СЕРР:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	600 мг/м <sup>2</sup> /сут	1,8	в/в, капельно
Этопозид	70 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-3	в/в
Прокарбазин	60 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-10	внутри
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> /сут	1-5	внутри
Курс повторяют каждые 21 день.			

#### **R-GCVP:**

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup> /сут	0 или 1	в/в, капельно
Гемцитабин	1 цикл: 750 мг/м <sup>2</sup> /сут 2 цикл: 850 мг/м <sup>2</sup> /сут 3 цикл и вск последующие: 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут	1,8	в/в 30-минутная инфузия
Циклофосфамид	750 мг/м <sup>2</sup> /сут	1	в/в, капельно

<b>Винкристин</b>	1,4 мг/м2/сут	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
<b>Преднизолон</b>	100 мг	1-5	внутрирь
<b>G-КСФ</b>	300 мкг/сут	С 9 го дня цикла до восстановления гранулоцитов	п/к 1 рс/ут
Курс повторяют каждые 21 день.			

**Таблица-1**

**Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН лекарственных средств</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
Антинеопластические препараты	Бендамустин	Внутривенное	A
	Винкристин*	Внутривенное	A
	Гемцитабин	Внутривенное	A
	Доксорубицин	Внутривенное	A
	Ифосфамид	Внутривенное	A
	Карбоплатин	Внутривенное	A
	Метотрексат	Внутривенное	A
	Оксалиплатин	Внутривенное	A
	Прокарбазин*	Внутрирь	A
	Циклофосфамид	Внутривенное	A
	Цитарабин	Внутривенное	A
	Цисплатин	Внутривенное	A
Этопозид*	Внутривенное	A	
Таргетные препараты	Ритуксимаб	Внутривенное	A
	Брентуксимаб-ведотин	Внутривенное	B
	Бортезомиб	Внутривенное	B
	Ниволумаб*	Внутривенное	B
	Пембролизумаб	Внутривенное	B
	Полатузумаб ведотин	Внутривенное	B
	Леналидомид	Внутрирь	B
Ибрутиниб	Внутрирь	B	
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	C
	Метилпреднизолон	Внутривенное	C
	Дексаметазон	Внутривенное	C
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухоля	Аллопуринол	Внутривенное	C

евых препаратов			
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://nrchd.kz/ru/">https://nrchd.kz/ru/</a>		

\*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

**Таблица-2**

**Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):**

<b>Фармако-терапевтическая группа</b>	<b>МНН лекарственного средства</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Гентамицин	Внутривенное	-
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А
	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Эртапенем	Внутривенное	В
Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А	
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
	Микофунгин	Внутривенное	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное	В
	Позаконазол	Внутрь	В

Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
	Ганцикловир	Внутривенное	С
	Валганцикловир	Внутрь	
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С
	Губка гемостатическая	Местно	С
	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Внутривенное	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
Хлоргексидин	Наружное	-	
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://nrchd.kz/ru/">https://nrchd.kz/ru/</a>		

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

## 6. Хирургическое вмешательство.

Может быть применено для биопсии с целью гистологической (первично или повторной) верификации, в случаях наличия кишечной непроходимости, для уменьшения сильной боли, для извлечения плевральной и перитонеальной жидкости, при наличии распада и кровотечения из опухоли, для устранения инфекционных осложнений и т.д.

## 7. Дальнейшее ведение:

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов химиолучевой терапии по поводу агрессивных В-клеточных лимфом, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии [3].

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6]

## 8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

Всем пациентам с агрессивными В-клеточными лимфомами, после 2 и 4 циклов паллиативной ХТ, после окончания паллиативного химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы паллиативного лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3,4].

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

В группе пациентов которым ПЭТ/КТ не проведено оценка проводится согласно общепринятым критериям оценки эффективности для ЛЛЗ:

**Таблица 3.**

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: а) $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см; б) $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1см;
-----------------------	--

	<p>3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются;</p> <p>4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.</p> <p>ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.</p>
<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРН):</p>	<p>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.</p> <p>2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.</p>
<p>Частичная ремиссия (ЧР):</p>	<p>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.</p> <p>2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.</p> <p>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. Больные 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.</p>

Стабилизация (Ст)	Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.
Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)	<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol>

## 9. Список использованной литературы

- 1) M.R Nasr., Anamarija M.Perry., P.Skrabek. Патология лимфатических узлов для клиницистов.; перевод с английского под редакцией Ю.А Криволапова – Практическая медицина, 2020, стр 129-155.
- 2) Andrew D. Zelenetz, Leo I. Gordon et al., B-Cell Lymphomas, NCCN Guidelines Version 5.2021.
- 3) Демина Е.А et.al Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018.
- 4) Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 non-mediastinal large B-cell lymphomas, a GELA study. Am J Surg Pathol 1996;20:877-888.
- 5) Faris JE, LaCasce AS. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 2009;7:125-133.
- 6) Riedell, P.A. and Smith, S.M. (2018), Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. Cancer, 124: 4622-4632.
- 7) Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под редакцией В.Г Савченко. Том 2. Изд. дом Практика, 2018.
- 8) Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon,France: IARC; 2017.
- 9) Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. J Natl Cancer Inst 2013;105:1221-1229.
- 10) 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.
- 11) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987- 994.
- 12) Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014;123:837-842.
- 13) Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol 2016;34:3150-3156.
- 14) Al-Sabbagh A, Ibrahim F., et al The Role of Integrated Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) and Bone Marrow Examination in Staging Large B-Cell Lymphoma. Clin Med Ins: Onc Vol 2020; 14: 1–6.

- 15) Al Tabaa, Y.; Bailly, C.; Kanoun, S., et al FDG-PET/CT in Lymphoma: Where Do We Go Now? *Cancers* 2021, 13, 5222.
- 16) Craig H. Moskowitz, Heiko Schöder, Current Status of the Role of PET Imaging in Diffuse Large B-Cell Lymphoma, *Semin Hematol.* 2015 Apr;52(2):138-42.
- 17) Тумян Г.С et.al Федеральные клинические рекомендации по диагностики и лечению Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, НОДГО, 2020.
- 18) Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* 2020;38:3003- 3011.
- 19) Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;394:2271-2281.
- 20) Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26: 2258- 2263.
- 21) Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA- EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169:188-198.
- 22) Olmos-Jiménez R. et al. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intrathecal // *Farm Hosp.* 2017. Vol. 41, № 1. P. 105–129.
- 23) Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GELTAMO experience. *Annals of Oncology* 2004;15:1504- 1509.
- 24) Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.
- 25) Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.
- 26) 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.

- 27) Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.
- 28) Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.
- 29) Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008;93:1829-1836.
- 30) Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.
- 31) Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368:1408-1416.
- 32) Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2010;116.
- 33) Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:3291-3299.
- 34) Zinzani P, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II Checkmate 436 study. *J Clin Oncol* 2019;37:3081-3089.
- 35) Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
- 36) Sun H, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOXM/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:341-348.
- 37) Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol* 2013;24:1879-1886.
- 38) Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol* 2018;97:255-266.
- 39) Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined

using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008;112:2248-2260.

- 40) Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate(CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol* 2010;92:732-743.
- 41) Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011;22:1859-1864.
- 42) Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.
- 43) Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and Rituximab for De Novo Burkitt Lymphoma/Leukemia [abstract]. *Blood*2011;118:Abstract 2698.
- 44) Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1915-1925.
- 45) Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Risk-Adapted Therapy in Adults with Burkitt Lymphoma: Results of NCI 9177, a Multicenter Prospective Phase II Study of DA-EPOCH-R. *Blood*2017;130: Abstract 188.
- 46) Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014;124:3870-3879.
- 47) Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's OncologyGroup. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:177-181.
- 48) Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013.
- 49) Tan CRC, Barta SK, Lee J, et al. Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1851-860.
- 50) Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients., *Blood*, 2013, vol. 12219(pg. 3251-3262).

- 51) Alwan F, He A, Montoto S, et al. Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2015;29:903-910.
- 52) Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Multicenter study of Risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:2519-2529.
- 53) Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and rituximab for de novo Burkitt lymphoma/leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2698.
- 54) Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2012;118:3977-3983.
- 55) Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2383-2389.
- 56) Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008;140:411-419.
- 57) Reid EG, Looney D, Maldarelli F, et al. Safety and efficacy of an oncolytic viral strategy using bortezomib with ICE/R in relapsed/refractory HIV-positive lymphomas. *Blood Adv* 2018;2:3618-3626.
- 58) Ayala E, Chavez JC, Gomez A, et al. Feasibility and Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for HIV-Associated Lymphoma: A Single-Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:548-551.
- 59) Hubel K, Re A, Boumendil A, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2019.
- 60) 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.
- 61) Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-468.
- 62) Peyrade F, Fain O, Fabiani B, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(15\_suppl):Abstract 8536.

- 63) Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017;35:2473-2481.
- 64) Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.
- 65) Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:403-409.
- 66) Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019;6:e254-e265.
- 67) Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:155-165.
- 68) Czuczman MS, Trneny M, Davies A, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.
- 69) Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptorsignaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.