

Приложение __
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 «МАНТИЙНО -КЛЕТОЧНЫЕ
ЛИМФОМЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии
М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ «МАНТИЙНО -КЛЕТОЧНЫЕ
ЛИМФОМЫ»

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

| | |
|--|-----------|
| НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МАНТИЙНО-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ | 5 |
| НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ МАНТИЙНО -КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ | 69 |
| НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ МАНТИЙНО -КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ | 79 |
| НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ МАНТИЙНО -КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ | 92 |

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

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

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

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

- Коды МКБ:

| | |
|--|---|
| МКБ-10: | |
| C83.0 | – Диффузная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная |
| Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456 | |
| МКБ-11: | |
| 2A85.5 | – Мантийноклеточная неходжкинская лимфома |
| Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984 | |

- Дата разработки и пересмотра протокола:

2025-2028 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 онкологов Узбекистана;
2. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
3. Туйджанова Хожиниса Хашимовна – заведующий обледения 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 Хамрокуловна – 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.Э, 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 |
| АутоТГСК | – | Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| АутоТКМ | – | Аутологичная трансплантация костного мозга |

| | | |
|-------------------|---|--|
| АЧТВ | – | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| БСВ | – | Бес событийная выживаемость |
| ВДХТ | – | Высокодозная химиотерапия |
| ВОЗ | – | Всемирная организация здравоохранения |
| ГГТП | – | Гаммаглутамилтранспептидаза |
| Гр | – | Грей |
| ГСК | – | Гемопоэтические стволовые клетки |
| Г-КСФ | – | Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор |
| Ед | – | Единица измерения |
| ЖКТ | – | Желудочно-кишечный тракт |
| ИФА | – | Иммуноферментный анализ |
| ИФТ | – | Иммунофенотипирование |
| ИХЛ | – | Иммуноемилюминисценция |
| ИГХ | – | Иммуногистохимия |
| КП | – | Клинический протокол |
| ЛКМ | – | Лимфома из клеток мантии |
| ЛКМЗ | – | Лимфома из клеток мантийной зоны |
| КТ | – | Компьютерная томография |
| КЩС | – | Кислотно-щелочное состояние |
| ЛДГ | – | Лактатдегидрогеназа |
| ЛТ | – | Лучевая терапия |
| ЛПЗ | – | Лимфопролиферативное заболевание |
| Мг | – | Миллиграмм |
| МЕ | – | Международная единица |
| МИПИ _c | – | Комбинированный биологический индекс международного прогностического индекса |
| МКБ | – | Международная классификация болезней |
| МКЛ | – | Мантийноклеточная лимфома |
| Мл | – | Миллилитр |
| МНО | – | Международное нормализованное отношение |
| МРБ (МОБ) | – | Минимальная Резидуальная болезнь (минимальная остаточная болезнь) |
| ОАК | – | Общий анализ крови |
| ОБП | – | Органы брюшной полости |
| ОВ | – | Общая выживаемость |
| ОГК | – | Органы грудной клетки |
| ПХТ | – | Полихимиотерапия |
| ОМТ | – | Органов малого таза |
| ПО | – | Полный ответ |
| ПР | – | Прогрессия |

| | | |
|--------|---|---|
| ПЦР | – | Полимеразная цепная реакция |
| ПЭТ/КТ | – | Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография |
| ПВ | – | Протромбиновое время |
| ПТИ | – | Протромбиновый индекс |
| ПХТ | – | Полихимиотерапия |
| РКИ | – | Рандомизированное клиническое исследование |
| СМЖ | – | Спинно-мозговая жидкость |
| СОЭ | – | Скорость оседания эритроцитов |
| СКФ | – | Скорость клубочковой фильтрации |
| ССС | – | Сердечно-сосудистая система |
| СТ | – | Стабилизация |
| СРБ | – | С-реактивный белок |
| СЗП | – | Свежезамороженная плазма |
| ТГСК | – | Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| ТКМ | – | Трансплантация костного мозга |
| 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 |
| ХГЧ | – | Хорионгонадотропин человека |
| ЯМРТ | – | Ядерно-магнитная резонансная томография |
| Ara-C | – | Цитарабин |
| CD | – | Кластер дифференцировки |
| c-MYC | – | Протоонкогенный белок Мус |
| ЕВМТ | – | European Group for blood and Marrow |
| ЕСОГ | – | Eastern Cooperative Oncology Group |
| FISH | – | Fluorescence in situ hybridization |
| HLA | – | Система лейкоцитарных антигенов человека |
| IPS | – | International prognostic score |
| MIPi | – | Mantle cell lymphoma International Prognostic Index |
| NGS | – | HLA-типирование методом секвенирования |
| РСС | – | Центральный венозный катетер из периферического доступа |
| ProBNP | – | Мозговой натрийуретический гормон |

- R – Ритуксимаб
TRM – Treatment-related mortality

- 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)

| УДД | Расшифровка |
|-----|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | 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 |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

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

| УДД | Расшифровка |
|-----|--|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |

| | |
|---|--|
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

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

| УУР | Расшифровка |
|----------|---|
| A | 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 | 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) |
| C | 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

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ, англ. Mantle Cell Lymphoma, MCL) является уникальным подвидом неходжкинской лимфомы (НХЛ, англ. Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL). Для неё весьма характерна хромосомная транслокация t(11;14) (q13;q32)[2][3][4] и гиперэкспрессия ядерного белка циклин D1.

Большинство пациентов с МКЛ попадают в поле зрения врачей уже в продвинутой стадии заболевания (англ. advanced stage disease). Часто наблюдается экстранодальное (внеузловое) поражение (англ. extranodal disease), то есть распространение МКЛ за пределы лимфатической системы. В соответствии с имеющимися у каждого конкретного пациента клиническими и биологическими факторами риска, МКЛ может иметь либо медленное, но неуклонно прогрессирующее (индолентное), либо, наоборот, агрессивное, бурное течение.

На сегодняшний день для МКЛ практически не существует лечения, способного привести к радикальному излечению (полному исчезновению всех клеток МКЛ из организма и отсутствию последующих рецидивов болезни), а не просто к временным ремиссиям, за которыми следуют рецидивы. Единственным исключением из этого правила является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Этот метод действительно способен радикально излечить МКЛ (хотя и не во всех случаях) и дать шанс на отсутствие

рецидивов. Однако современные схемы иммунохимиотерапии с последующей консолидацией при помощи высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у молодых пациентов, появление всё большего количества эффективных альтернативных схем иммунохимиотерапии для последовательного применения при очередных рецидивах МКЛ или при резистентности к терапии первой линии, появление новых таргетных препаратов для лечения МКЛ и развитие стратегий поддерживающей терапии привели к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости. Медиана выживаемости больных со впервые диагностированным МКЛ за последние годы увеличилась с 3 до 6 лет.

- Общая характеристика нозологии

Мантйноклеточная лимфома или лимфома из клеток мантйной зоны — В-клеточная опухоль, цитогенетически характеризующаяся транслокацией $t(11;14)(q13;q32)$ или ее редкими вариантами $t(2;11)(p11;q13)$ и $t(11;22)(q13;q11)$, приводящими к перестройке протоонкогена *CCND1* (*BCL1*, *PRAD1*) в локусы генов легких цепей иммуноглобулинов (менее 1% случаев) [1].

NB! МКЛ составляет около 3–10 % всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, М: Ж/ 2:1). [2]. Экстранодальные локализации при МКЛ: желудочно-кишечный тракт (лимфоматозные полипы ЖКТ), мочеполовая система, легкие, мягкие ткани головы и шеи, периорбитальные ткани глаза и поражение центральной нервной системы

- Клиническая классификация

Клинические формы МКЛ¹: [3]

- Индолентная МКЛ²;
- Классическая (симптомная)³.

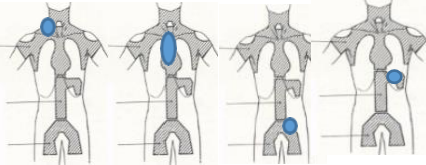
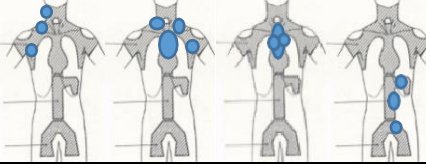
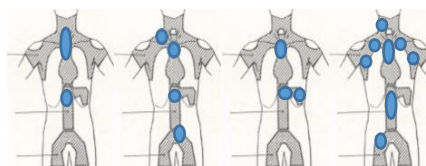
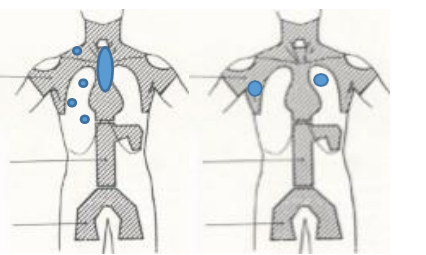
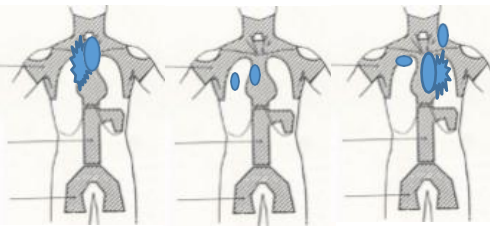
Морфологические варианты МКЛ: [6]

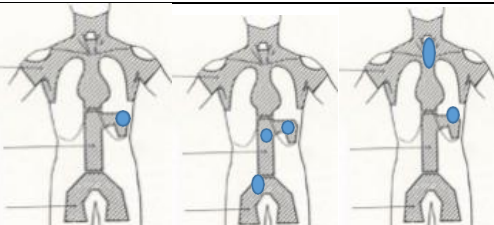
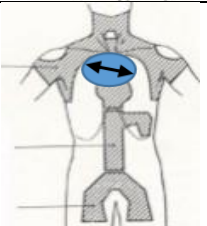
- Классический;
- Бластоидный;
- Плеоморфный.

Для стадирования МКЛ используется классификация Ann-Arbor[7], как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопролиферативных заболеваний. Однако, из-за высокой частоты вовлечения периферической крови и костного мозга стадирование по Ann-Arbor не имеет прогностического значения. Кроме определения стадии заболевания согласно классификации Ann Arbor, необходимо

определение группы риска согласно международному прогностическому индексу.

Система стадирования Ann-Arbor в модификации Cotswold [3]:

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

| | | |
|----------------|---|---|
| | прилежащего органа или ткани | |
| S | Поражение селезенки (при I-III стадиях) |  |
| X ⁷ | Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁸ более 1/3 |  |

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

² При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).

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

⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов.

⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

Критерии вовлеченности (по D.Cheson соавт. в модификации) [4]:

| 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 |

- Выявляется патогенетическая транслокация $t(11;14)(q13;q32)$, ведущая к нарушению регуляции клеточного цикла и гиперэкспрессии ядерного белка циклина D1. Следовательно термин «мантийноклеточная лимфома» является собирательным понятием, объединяющая группу В-клеточных опухолей, с транслокацией или амплификацией локуса 11q13. [3].

- Редкая индолентная форма с характерным длительным течением, отсутствием В-симптомов. При исследовании концентрация сывороточной ЛДГ и В₂ микроглобулина — в пределах нормы. Лимфаденопатия не более 3 см, размер селезенки не более 20 см. Максимальное значение стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата (SUV) по данным ПЭТ < 6. Эта форма ЛКМ сопровождается отсутствием комплексного кариотипа, экспрессии SOX11, низкой пролиферативной активностью (Ki-67 ≤ 30%), перестройкой гена с-МYC, отсутствием мутации TP53 и NOTCH 1/2. Индолентная форма, как правило, трансформируется в агрессивные варианты, с мутацией гена TP53. [4] Частота верификации локальной стадии (I-II) ЛКМ составляет 1-3%.
- Для классической формы характерно агрессивное течение, наличием В-симптомов и распространенной стадией уже при диагностике (III—IV по Ann-Arbor). Выявляются поражение костного мозга с лейкемизацией у 50% больных. Чаще всего определяются бластоидный и плеоморфный варианты морфологической картины, а также диффузный тип роста. При исследовании определяется высокая активность ЛДГ, концентрация В-микроглобулина выше нормальных показателей, высокой ядерной экспрессией SOX11. Индекс пролиферативной активности, ≥ 30%, в ряде случаев выявляется мутации TP53 и NOTCH1/2 и перестройки гена с-МYC. [5]

Стратификация группы риска

Международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии применяется для оценки прогноза по клиническим показателям. Существуют модификации MIP1 - упрощенный индекс sMIP1 или комбинированный индекс, учитывающий дополнительно, экспрессию Ki-67 – MIP1c. [8]

| Группа риска | 5-ти летняя медиана общей выживаемости, в месяцах |
|--------------------|---|
| Низкий риск | 60 |
| Промежуточный риск | 51 |
| Высокий риск | 29 |

Упрощенный вариант международного прогностического индекса для лимфомы из клеток мантии sMIP1.

| Баллы | Возраст | ECOG | ЛДГ (от нормы) | Лейкоциты, 10 ⁹ /л |
|-------|---------|------|----------------|-------------------------------|
| 0 | <50 | 0-1 | < 0,67 | < 6,700 |
| 1 | 50-59 | - | 0,67-0,99 | 6,700-9,999 |
| 2 | 60-69 | 2-4 | 1,000-1,49 | 10,000-14,999 |

| | | | | |
|--|-----------|---|-------------|---------------|
| 3 | ≥ 70 | - | $\geq 1,50$ | $\geq 15,000$ |
| Низкий риск – 0-3 балла, промежуточный риск – 4-5 баллов, высокий риск – 6-11 баллов | | | | |

Комбинированный биологический индекс для лимфомы из клеток мантии МIPIC₁[10]

| Группа риска по МIPИ | Индекс пролиферативной активности Ki-67 | Группа риска по МIPIC |
|------------------------|---|--------------------------------|
| Низкий риск (0) | <30% | Низкий риск (0) |
| Низкий риск (0) | $\geq 30\%$ | Низкий промежуточный риск (1) |
| Промежуточный риск (1) | <30% | Низкий промежуточный риск (1) |
| Промежуточный риск (1) | $\geq 30\%$ | Высокий промежуточный риск (2) |
| Высокий риск (2) | <30% | Высокий промежуточный риск (2) |
| Высокий риск (2) | $\geq 30\%$ | Высокий риск (3) |

¹МIPIC позволяет исключить включение молодых пациентов с бластоидным вариантом МКЛ в группу низкого риска. Другими независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания, высокий (Ki-67 >30 %) пролиферативный индекс, делеции и мутации TP53, а также высокий уровень β -2 микроглобулина. [9]

- Диагностические критерии:

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 иммуногистохимического исследования.

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] Для адекватной диагностики панель ИГХ для МКЛ должна включать: CD3 +, CD20+, CD5+, CyclinD1, CD10+/-, CD21+, CD43+, CD23+/-, BCL2, BCL6, TP53, SOX11, Ki67, MYC с или без анализа маркеров клеточной поверхности методом проточной цитометрии: kappa/ lambda, CD23, CD5, CD19, CD10, CD20. [9]

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;
- кожный зуд, преимущественно в области увеличенных лимфоузлов, реже – по всему телу;
- повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время;
- снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев);
- общая слабость, повышенная утомляемость;
- усиленное потоотделение, особенно в ночное время

- Физикальные обследования:

- определяется цвет кожных покровов (возможна бледность);
- при кожном зуде на коже могут быть следы расчесов;
- при пальпации определяется увеличение лимфоузлов;
- при перкуссии – возможно увеличение селезенки;
- пульс может быть учащенным, а артериальное давление – сниженным.

- 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

случае первичного поражения костного мозга, трепанобиопсия должна выполняться в рестадировании и при завершении терапии. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата. В случае изначального поражения костного мозга гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) проводится при рестадировании.

- Молекулярно-цитогенетическое исследование - использование метода FISH, при отсутствии гистологических признаков для определения вовлечения костного мозга, проточной цитофлуориметрии или определение В-клеточной клональности методом ПЦР на основании анализа реарранжировок генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.
- Анализ СМЖ - при наличии показаний (бластоидный вариант + гиперлейкоцитоз и/или наличие неврологической симптоматики) обязательно выполнение люмбальной пункции с цитологическим исследованием ликвора для исключения нейролейкемии.
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с определением концентрации В2-микроглобулина. [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 (ПЭТ/КТ) с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП).[12]
- КТ с контрастированием (органов брюшной полости, малого таза) – 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;
- Эндоскопическое исследование является обязательным для больных с локальными стадиями. Эзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия с обязательными биопсиями слизистых желудка, двенадцатиперстной кишки, сигмовидной кишки, поперечной ободочной и слепой кишки, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения органа («слепые» биопсии). [3]
- 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, 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 (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.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.

- Показания для консультации специалистов

- **гепатолог** – для диагностики и лечения заболеваний печени;
- **гинеколог** – беременность, метроррагии, 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).

NB! Консультации узких специалистов – по показаниям.

- 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. Дифференциально-диагностические критерии МКЛ в зависимости от морфологической классификации и иммунофенотипа [6]

| Мантийноклеточная лимфома | | | |
|-------------------------------|--|--|---|
| Морфологическая классификация | Гистологические признаки | Иммунофенотип опухолевого субстрата [11] | Генетические особенности |
| Классический | Малого и среднего размера опухолевые клетки, с ядрами угловатой неправильной формы, содержащими малозаметные ядрышки и однородный хроматин. Также могут находиться гиалинизированные кровеносные сосуды мелкого калибра одиночные эпителиоидные гистиоциты, расположенные разрозненно. | ИГХ: CD3 +, CD20+, CD5+, CyclinD1 (95%), CD10+/-, CD21+, CD43+, CD23+/-, BCL6, TP53, SOX11, Ki67 ¹ . ИФТ периферической крови и/или биопсийного материала: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD10, CD23. | Часто: t(11;14)(q13;q32), t(14;18), варианты транслокации циклина D1 (CCND1); Редко: варианты транслокации CCND1 с генами легких цепей иммуноглобулинов; отсутствие экспрессии циклин D1 и t(11;14) но наблюдается гиперэкспрессия циклина D2 или циклина D4. Мутации TP53, IGHV, NOTCH1/2. |
| Бластоидный | Клетки среднего размера представлены с округлыми ядрами с хроматином мелкодисперсного характера и малозаметными ядрышками, и скудной цитоплазмой. Высокий митотический индекс с большим количеством макрофагов реактивного характера. | | |
| Плеоморфный | Опухолевые клетки больших и средних размеров, с неправильными ядрами, мелкодисперсный хроматин с трудноразличимыми мелкими ядрышками. | | |

¹ при пролиферативной активности Ki67 менее 30% в лимфатических узлах свидетельствует о более благоприятном прогнозе.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика МКЛ. [6]

| Диагноз | Обоснование для дифференциальной диагностики | Обследования | Критерии исключения диагноза |
|---|---|-------------------------------------|---|
| Мантийноклеточная лимфома. | Немотивированная лихорадка и/или лимфоаденопатия. | ИГХ. | В биоптатах лимфоузлов больных с МКЛ удается обнаружить большое количество клеток В-клеточного происхождения, с транслокацией циклина CCND1 и экспрессией D1. CD20+, CD5+, CyclinD1 +, CD10+/-, CD43+, CD23+/-. |
| Реактивная гиперплазия зоны мантии и увеличенные первичные фолликулы. | | ИГХ. | Отсутствие коэкспрессии CD5, CD20, а также клональности и нет экспрессии циклина D1. |
| Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов. | | ИГХ. | Экспрессируют CD5 как и МКЛ, однако отсутствует экспрессия циклина D1. Отсутствие транслокации t(11:14) и SOX11. |
| Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. | | ИГХ, генетика. | Отсутствие экспрессии циклина D1 и SOX11. |
| Острый лейкоз. | | Иммуно-фенотипическое исследование. | Бластоидный вариант МКЛ экспрессируют антигены зрелых Влимфоцитов, поверхностный иммуноглобулины, циклин D1 и CD5, тогда как в клетках острого лейкоза имеется экспрессия CD34 и TdT. |

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.

На амбулаторном этапе рассматривается прием химиопрепаратов/таргетных препаратов у пациентов с рефрактерно-рецидивирующей формой МКЛ, а также в качестве терапии у пациентов старше 60 лет, и с тяжелым соматическим статусом, не являющихся кандидатом на АутоТКМ.

Обезболивающая и другая симптоматическая терапия по показаниям.

Основные схемы терапии:

| Монотерапия Леналидомид [43, 44]. | | | |
|---|-----------------------|---------------------|-------------------|
| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
| Леналидомид | 25 мг | 1-21 дни | внутри |
| Лечение возобновляется на 29 день, проводится до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия | | | |

| Монотерапия Венетоклакс [53]. | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------|--|
| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
| Венетоклакс | 20 – 400 мг | Ежедневно | В течении первых 5 дней по 20, мг внутри, далее с постепенным увеличением дозы (в течении 5 недель) до суточной нормы – 400 мг/сут, внутри |

| Монотерапия Акалабрутиниб [47]. | | | |
|--|-----------------------|---------------------|-------------------|
| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |

| | | | |
|----------------------|--------------------------------------|-----------|-----------------------------|
| Акалабрутиниб | 200 мг в сутки внутри (2 капсулы) | Ежедневно | По 1 капс 2 раза в день. |
|----------------------|--------------------------------------|-----------|-----------------------------|

| Монотерапия Ибрутиниб [48]. | | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|---|
| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
| Ибрутиниб | 560 мг в сутки внутри капсулы) | Ежедневно | Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия |

| РЕРС [31]. | | | |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|--|
| Название препарата | Расчетная доза | Примечания | Дни введения |
| Преднизолон | 20 мг | внутри | Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты. |
| Циклофосфамид | 50 мг | внутри | |
| Этопозид | 50 мг | внутри | |
| Прокарбазин | 50 мг | внутри | |

Таблица-1

Перечень основных лекарственных средств имеющих 100% вероятность применения на амбулаторном уровне.

| Фармакотерапевтическая группа | МПН лекарственных средств | Способ применения | Уровень доказательности |
|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Антинеопластические препараты | Прокарбазин | Внутри | В |
| | Циклофосфамид | Внутри | А |
| | Этопозид | Внутри | В |
| Таргетные препараты | Акалабрутиниб | Внутри | А |
| | Венетоклакс | Внутри | А |
| | Ибрутиниб | Внутри | А |

| | | | |
|-----------------------------|---|--------------|---|
| | Леналидомид | Внутрь | А |
| Глюкокортикостероиды | Преднизолон | Внутривенное | С |
| Скачать (ссылки) | https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly | | |

Таблица-2

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 | - |
| Скачать (ссылки) | https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly | | |

3) Хирургическое вмешательство

проводится по индивидуальным показаниям

4) Дальнейшее ведение:

- Ответ на лечение должен быть подтвержден по ПЭТКТ через 3 месяца от завершения инициальной терапии.
- Пациентам, завершившим лечение по поводу МКЛ с достижением ПО или ЧО, рекомендуется диспансерное 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 [10]. Диспансерное 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 (ЛТ) 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 4-5баллов Deauville для подтверждения полного ответа/в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [10].
- Также рекомендуется рассмотрение вопроса об использовании антипневмококковой вакцины, пациентам длительно находящимся на поддерживающей терапии ритуксимабом [3].
- 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) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.

- Всем пациентам с МКЛ, 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 [10]. Оценку эффективности проведенной терапии необходимо проводить согласно критериям Lugano. (см. приложение 4)
- Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

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:

- Соматически тяжелый пациент (ECOG \geq 3 баллов):
 - Опухолевая интоксикация, синдром сдавление
 - Тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии.
 - Полиорганная недостаточность в следствии основного заболевания
- Фебрильная нейтропения

6. Тактика лечения на стационарном уровне.

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

Индолентные МКЛ.

- Пациентам с индолентным течением заболевания рекомендована тактика «watch and wait» («наблюдай и жди») [11, 13].

Схема 2. Алгоритм лечения индолентных форм МКЛ.



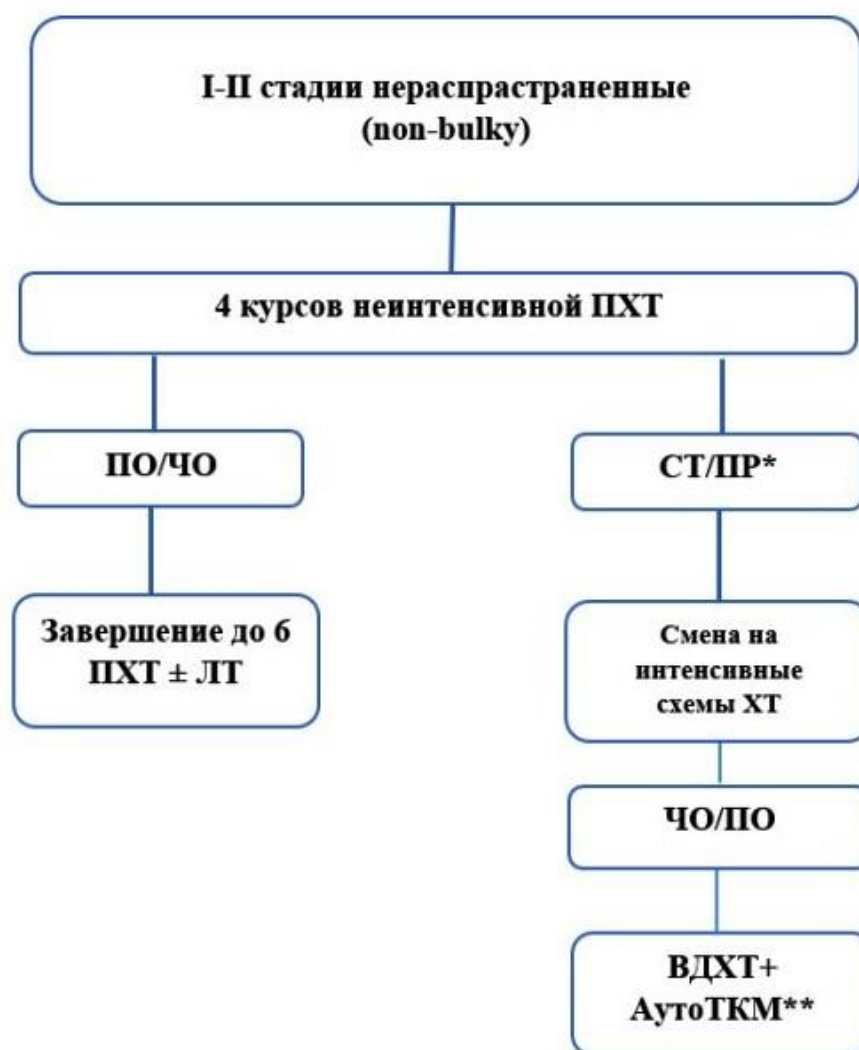
* Описание представляет собой наиболее обобщенное представление; однако есть некоторые пациенты с поражением только крови / костного мозга или ЖКТ, которые могут экспрессировать SOX11 и имеют вялотекущее течение.

**мутация TP53 ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов получавших стандартную химиотерапию даже включающую ВДХТ + АутоТКМ [11].

Первая линия терапии симптомной МКЛ

- Пациентам I-II стадии без массивного вовлечения лимфоузлов (non-bulky) и факторов риска в качестве терапии 1-й линии рекомендовано проведение 4-х неинтенсивных курсов химиотерапии с последующим рестадированием, при достижении ЧО/ПО завершение лечение до 6-ти курсов +/- Лучевая терапия
- При стабилизации/прогрессии заболевания рекомендована смена терапии на интенсивные (агрессивные) курсы ХТ. В случае достижения ЧО или лучше рассмотреть вопроса об ВДХТ+АутоТГСК. При ПО – СОД 30 Гр и при ЧО – СОД 36-40 Гр.

Схема 3. Алгоритм лечения I-II стадии нераспространённых МКЛ (nonbulky).



*повторная биопсия проводится перед сменой терапии

**если пациент является кандидатом на ТКМ.

- Пациентам с II стадией и при наличии массивного вовлечения лимфоузлов («bulky disease») и/или при наличии факторов неблагоприятного прогноза рекомендовано терапия по принципам лечения распространенных стадий [11].
- Пациенты с распространенными стадиями (II с «bulky disease», III-IV), моложе 60 лет без значимой коморбидности, являются кандидатами для проведения

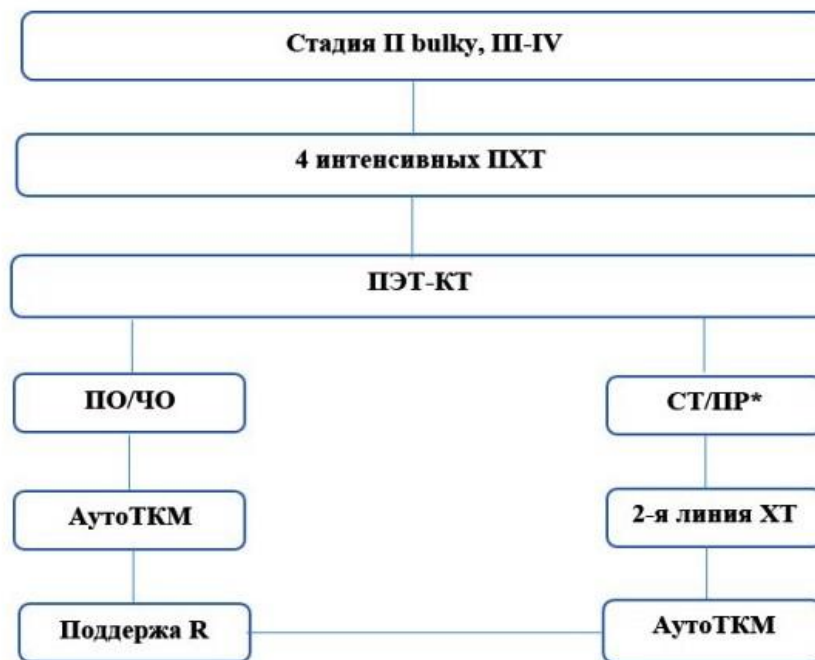
высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками [14].

- Предпочтение в терапии отдается более интенсивным (агрессивным) схемам с использованием высоких доз цитарабина.
- При бластоидном варианте МКЛ, гиперлейкоцитозе и/или при наличии симптомов вовлечения ЦНС необходима профилактика нейролейкемии – спинномозговые пункции с введением триплета в спинномозговой канал в соответствии с рекомендациями для мантийно-клеточных лимфом с высоким риском поражения ЦНС [10].

NB! С целью предотвращения рисков синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более $50,0 \times 10^9/\text{л}$, возможно рассмотреть исключение из первого курса терапии Ритуксимаба или проведение предфазы циклофосфамидом и дексаметазоном.

- Проведение 4–6 курсов, высокодозных режимов альтернируются с СНОРподобными схемами [16]. Обязательно проведение промежуточного рестадирирование после 4 –х курсов. При достижении ЧО/ПО, рекомендована консолидация ВДХТ аутоТКМ [15]. При стабилизации или прогрессии заболевания рекомендована проведение 2-4х курсов 2-й линии терапии с последующей оценкой ответа и рассмотрением вопроса об ВДХТ+аутоТКМ.
- После ВДХТ + аутоТКМ рекомендована поддерживающая терапия ритуксимабом в течении 3х лет после АутоТКМ либо до прогрессии [17-19].
- В рандомизированных исследованиях групп пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом от начала терапии, через 3 месяца после аутоТГСК, отмечено статистически достоверное улучшение БСВ и ОВ по сравнению с пациентами без поддерживающей терапии [18].
- Ауто-ТГСК пациентам с рефрактерным заболеванием, не отвечающим на терапию спасения не показана.

Схема 4. Алгоритм лечения распространенных стадий МКЛ.



*перед сменой терапии – обязательно проводится повторная биопсия.

- Пациентам с распространенной стадией не являющихся кандидатами для ВДХТ аутоТКМ рекомендовано проведение 4-6 курсов химиотерапии по неинтенсивным схемам с промежуточным рестадированием после 4-го курса [21].
- При достижении ПО после 6-ти курсов рекомендована поддерживающая терапия ритуксимабом в течении 3-х лет[17].
- При достижении ЧО или прогрессии заболевания рекомендована 2-я линия терапии.

Лечение рецидивов у пациентов до 60 лет.

- Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии. Предлагаемые режимы:
- R-NAD-B у пациентов, получавших в качестве 1-й линии терапии только СНОР-подобные схемы [22].
- R-GemOx у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [23].
- Комбинации BR и/или цитарабином, RBAC или бортезомибом у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [24].
- Ибрутиниб в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [25,26].
- Леналидомид в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [27].
- Акалаибрутиниб [28].
- Венетоклакс [29].

- При рецидиве после длительной ремиссии (более 3 лет), ранее не получавшим высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, в случае ответа на терапию 2-й линии рекомендуется консолидация высокодозной химиотерапией с аутоТГСК [30].

¹ Пациентам с тяжелой непереносимостью препарата Ибрутиниб возможно применение Акалабрутиниба.

Терапия рецидивов, у пациентов старше 60 лет.

- R-GemOx у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [23].
- Ибрутиниб в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [25,26].
- Кладрибин + ритуксимаб (если не применялся в 1-й линии) [21,31].
- РЕРС.
- Леналидомид в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [29].

| Режимы химиотерапии первой линии [11]. | |
|---|--|
| Агрессивные (интенсивные) режимы ХТ. | <p>Предпочтительные режимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> •R-DHA (Ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин) + платина (цисплатин, карбоплатин, или оксаплатин) [18]. •Альтернирующим режимы RCHOP/RDHAP (Ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) /(ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин) [30,31]. •NORDIC режим (усиленная доза индукции иммунохимиотерапия с ритуксимабом +циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон [maxi-CHOP]) чередование с Ритуксимаб + высокие дозы цитарабина [31,34]. •Hyper-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и дексаметазон, чередование с высокими дозами метотрексата и цитарабина)+ Ритуксимаб [35,36]. •Ритуксимаб+бендамустин чередование с Ритуксимаб+высокиедозы цитарабина [37]. <p>Прочие рекомендуемые режимы.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Бендамустин+ритуксимаб [20,38]. |
| Неинтенсивные режимы ХТ | <p>Предпочтительные.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Бендамустин+ритуксимаб [39]. •VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизолон) [40]. •RCHOP [41]. •Леналидомид+ритуксимаб [27,29]. <p>Другие рекомендуемые режимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Модифицированный курс ХТ: ритуксимаб- Hyper-CVAD дляпациентов старше 65 лет [42]. •RBAC500 (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин) [26,43]. |

Режимы 2-й линии терапии [11].

Предпочтительные режимы.

Ингибиторы Брутон-киназы:

- Ибрутиниб ± ритуксимаб [28,44,45].
- Леналидомид + ритуксимаб [27,29].
- Акалабрутиниб [28].

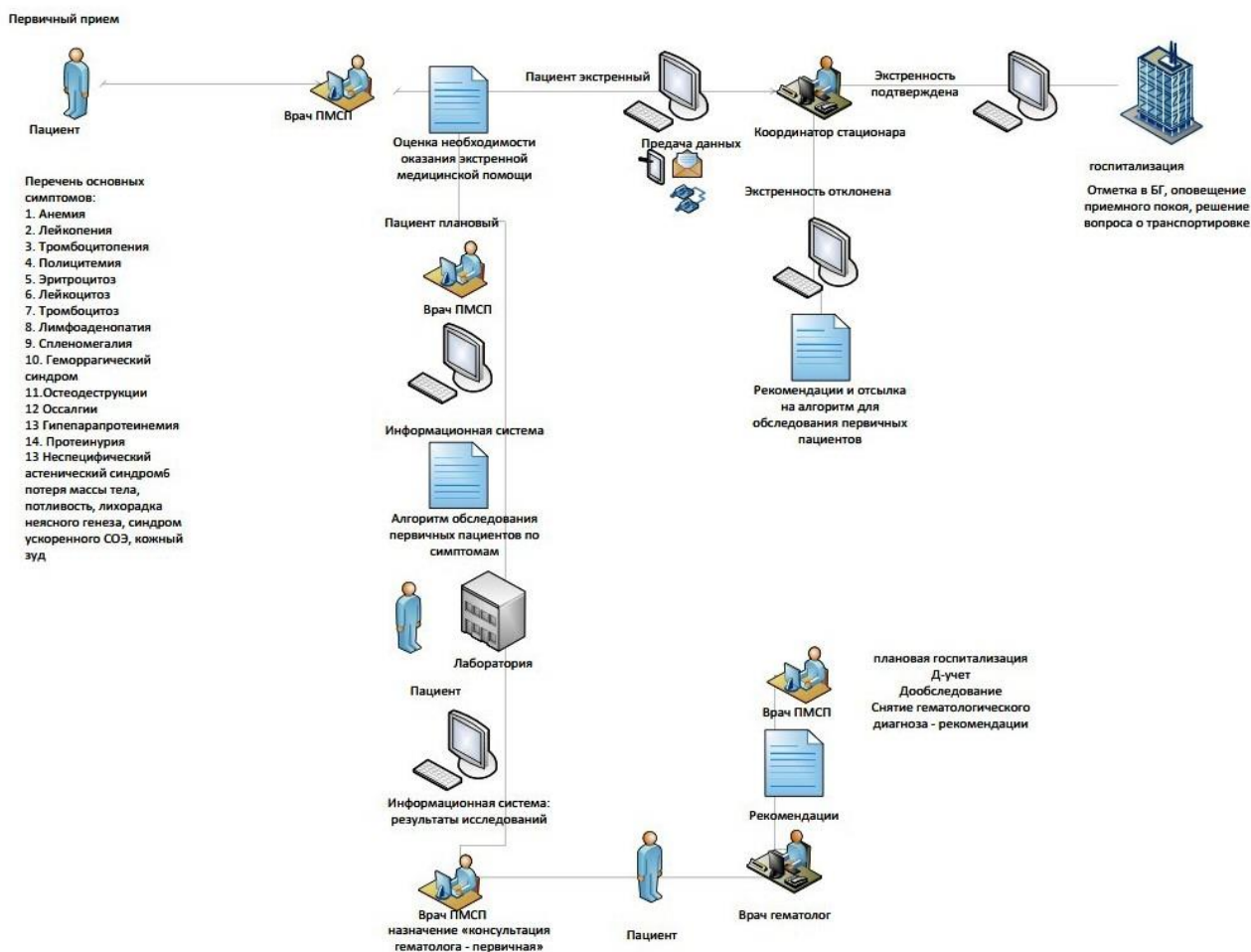
Дополнительные режимы:

- Бендамустин + ритуксимаб [20,38].
- Бендамустин + ритуксимаб + Цитарабин (RBAC500) [24,29].
- Бортезомиб ± ритуксимаб [29].
- ДНАР(Х) + ритуксимаб [18].
- GemOx + ритуксимаб [23].
- Ибрутиниб, леналидомид, ритуксимаб [46].
- Ибрутиниб + венетоклакс [47].
- Венетоклакс + ритуксимаб [9, 48].

Аллогенная трансплантация костного мозга.

• АллоТГСК является опцией в лечении МКЛ, для пациентов с рецидивом и/или рефрактерным течением заболевания с достижением ЧО/ПО после второй или последующих линий терапий. При наличии мутации генов TP53, перестройки гена с-МУС в качестве терапии возможно рассмотрение АллоТКМ, после достижения ПО [31].

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



2) Немедикаментозное лечение

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

3) 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.

Основные схемы химиотерапии:

RDHAP [19].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Дексаметазон | 40 мг | 1-4 | внутри |
| Цисплатин | 100 мг/м ² | 2 | в/в |

| | | | |
|--------------------------------|------------------------|---|-------------------------------------|
| Цитарабин | 2000 мг/м ² | 2 | в/в, 2 раза в сутки через 12 часов. |
| Курс повторяют каждые 21 день. | | | |

RCHOP [42].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|------------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Доксорубин | 50 мг/м ² | 1 | в/в, |
| Циклофосфамид | 750 мг/м ² | 1 | в/в, капельно |
| Винкрестин | 1,4 мг/м ² | 1 | в/в (суммарно не более 2 мг) |
| Преднизолон | 100 мг | 1-5 | внутри |
| Курс повторяют каждые 21 день. | | | |

R-CVP [20]

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Циклофосфамид | 750 мг/м ² | 1 | в/в, капельно |
| Винкрестин | 1,4 мг/м ² | 1 | в/в (суммарно не более 2мг) |
| Преднизолон | 100 мг | 1-5 | внутри |
| Курс повторяют каждые 21 день. | | | |

NORDIC [32, 35].

| 1, 3, 5, 7й курсы (-MaxiCHOP) | 2, 4, 6, 8й курсы (R-HAD) |
|--|---|
| Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса | Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в кап., день 1 |
| Циклофосфамид 1200 мг/м ² в/в, день 1. | Цитарабин 3000 мг/м ² (у пациентов старше 60 лет – 2 г/м ²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения) |
| Доксорубин 75 мг/м ² в/в, день 1. | Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4. |
| Винкрестин 2 мг в/в, день 1. | |

| | |
|---|--|
| Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1–5. | |
| Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии. | |

| 1, 3, 5, 7-й курсы (R-HyperCVAD) [36, 37]. | 2, 4, 6, 8-й курсы (R-НМА) |
|--|--|
| Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/в, день 1 | Ритуксимаб , 375 мг/м ² , день 1 |
| Циклофосфамид , 300 мг/м ² в/в в течение 3 часов, 2 введения в сутки, дни 2–4 (всего 6 введений). | Метотрексат , 1000 мг/м ² в/в постоянная инфузия в течение 24 часов — первые 200 мг/м ² за 2 часа, оставшиеся 800 мг/м ² за 22 часа, день 2. |
| Доксорубицин , 16,6 мг/м ² /сутки в/в (50 мг/м ² за 3 дня), постоянная инфузия в течение 72 часов, дни 4-7. | Цитарабин , 3000 мг/м ² в/в инфузия в течение 2 часов 2 раза в сутки, дни 3 и 4 (всего 4 инфузии). |
| Винкристин , 1,4 мг/м ² в/в (максимум 2 мг), дни 5 и 12. | |
| Дексаметазон , 40 мг в/в или внутрь 1 раз в сутки, дни 2–5 и 12–17. | |
| Начало очередного курса на 29-й день, считая от начала предыдущего курса (интервал 28 дней). | |

| 1, 3, 5 й курсы (RCHOP) [33, 34]. | 2, 4, 6-й курсы (RDHAP). |
|--|--|
| Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/в, день 0 или 1. | Ритуксимаб , 375 мг/м ² , день 0 или 1. |
| Циклофосфамид , 750 мг/м ² в/в кап, день 1. | Цисплатин 100 мг/м ² в/в постоянная инфузия за 24 часа (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на оксалиплатин 120 мг/м ² за 6 ч), день 1. |
| Доксорубицин , 50 мг/м ² в/в кап, день 1. | Цитарабин , 2000 мг/м ² в/в инфузия в течение 2 часов 2 раза в сутки, дни 2 (всего 2 инфузии). |
| Винкристин , 1,4 мг/м ² в/в (максимум 2 мг), день 1. | Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4. |
| Преднизолон 40 мг/м ² внутрь, дни 1–5. | |
| Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови. | |

Бортезомиб [50].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|---------------------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Бортезомиб | 1,3 мг/м ² | 1,4,8,11 | в/в, капельно |
| Курс повторяют каждые 3 недели. | | | |

Ритуксимаб + Бендамустин (RB) [40].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--|-----------------------|--------------|-----------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Бендамустин | 90 мг/м ² | 1-2 | в/в, в течение 1-2-х часов. |
| Курс повторяется каждый 28 день (максимально до 8 циклов). | | | |

R-BAC [27, 46].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|----------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Бендамустин | 90 мг/м ² | 1-2 | в/в, в течение 1-2-х часов. |
| Цитарабин | 800 мг/м ² | 2-4 | в/в, капельно |
| Курс повторяется каждый 28 день. | | | |

R-NAD-B [23].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------|---------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Цитарабин | 1000-2000 мг/м ² | 2-3 дни | в/в, капельно |
| Бортезомиб | 1,5 мг/м ² | 2, 4 дни | в/в, капельно |
| Дексаметазон | 40 мг | 1-4 дни | в/в капельно |
| Курс повторяется каждый 22 день. | | | |

VR-CAP [41].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Бортезомиб | 1,3 мг/м ² | 1, 4, 8, 11 | п/к |

| | | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----|-------------------------------------|
| Доксорубин | 50 мг/м ² | 1 | в/в кап. (короткая инфузия 20 мин). |
| Циклофосфамид | 750 мг/м ² | 1 | в/в, капельно |
| Преднизолон | 100 мг | 1-5 | Внутрь или в/в. |
| Курс повторяется каждый 21 день. | | | |

R-GemOx.

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--|------------------------|--------------|---------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Гемцитабин | 1200 мг/м ² | 1 | в/в, капельно |
| Оксалиплатин | 120 мг/м ² | 2 | в/в, капельно |
| Курс повторяется каждый 28 день (максимально до 8 циклов). | | | |

Поддерживающая терапия Ритуксимабом [33].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|-----------------------|--------------|--|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 1 | 1 введение в 2 месяца, длительность 3 года |

PERC [31].

| Название препарата | Расчетная доза | Примечания | Дни введения |
|--------------------|----------------|------------|--|
| Преднизолон | 20 мг | внутрь | Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты. |
| Циклофосфамид | 50 мг | внутрь | |
| Этопозид | 50 мг | внутрь | |
| Прокарбазин | 50 мг | внутрь | |

Монотерапия Ибрутиниб [48].

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

Монотерапия Акалабрутиниб [47].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------|
| Акалабрутиниб | 200 мг в сутки внутри (2 капсулы) | Ежедневно | По 1 капс 2 раза в день. |

Монотерапия Венетоклакс [53].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|----------------|--------------|---|
| Венетоклакс | 20 – 400 мг | Ежедневно | В течении первых 5 дней по 20, мг внутри, далее с постепенным увеличением дозы (в течении 5 недель) до суточной нормы – 400 мг/сут, внутри. |

Ибрутиниб + ритуксимаб [47-49].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|--|---|--|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | один раз в неделю в течение 4 недель, затем 1 раз в 28 дней в течение 2 лет. | в/в, капельно |
| Ибрутиниб | 560 мг в сутки внутри (4 капсулы). | Ежедневно | Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия. |

Монотерапия Леналидомид [43, 44].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--|----------------|--------------|------------|
| Леналидомид | 25 мг | 1-21 дни | внутри |
| Лечение возобновляется на 29 день, проводится до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия. | | | |

Леналидомид + ритуксимаб [48, 49]

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|---|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 1, 8, 15, 22 | 4 еженедельных введения |
| Леналидомид | 10 мг | 1-21 дни | Внутри |
| Леналидомид** 10 мг ежедневно, до, во время и после применения ритуксимаба**, до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия. Ритуксимаб** 375 мг/м ² в/в кап. 4 еженедельных введения, после двух 28-дневных циклов леналидомида (после 8 недель приема леналидомида). | | | |

Кладрибин + ритуксимаб.

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|-----------------------|--------------|--------------------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 1 день | в/в, капельно |
| Кладрибин | 0,12 мг/кг/сут | 2-6 дни | в/в, капельно за 2 часа или 24 часа. |

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:

| Возраст (лет) | Триггерный уровень Hb (г/л) |
|---------------|-----------------------------|
| <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 ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 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):

| Фармако-терапевтическая группа | МНН лекарственного средства | Способ применения | Уровень доказательности |
|--------------------------------|---|-------------------|-------------------------|
| Антинеопластические препараты | Бендамустин | Внутривенное | В |
| | Винкристин | Внутривенное | А |
| | Гемцитабин | Внутривенное | С |
| | Доксорубицин | Внутривенное | А |
| | Кладрибин | Внутривенное | В |
| | Липосомальный доксорубицин пегилированный | Внутривенное | С |
| | Метотрексат | Внутривенное | С |
| | Оксалиплатин | Внутривенное | С |
| | Циклофосфамид | Внутривенное | С |
| | Цисплатин | Внутривенное | С |
| | Цитарабин | Внутривенное | С |
| | Этопозид | Внутривенное | С |
| Таргетные препараты | Акалаибрутиниб | внутри | С |
| | Бортезомиб | Внутривенное | А |
| | Венетоклакс | внутри | С |
| | Ибрутиниб | внутри | С |
| | Ритуксимаб | Внутривенное | А |
| Глюкокортикостероиды | Бортезомиб | Внутривенное | А |
| | Метилпреднизолон | Внутривенное | С |
| | Дексаметазон | Внутривенное | С |
| Скачать (ссылки) | https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly | | |

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

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 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 | D |
| | Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM] | Внутривенное | A |
| | Омепразол | Внутривенное Внутрь | A |
| | Фамотидин | Внутривенное | A |
| | Амброксол | Внутрь | |
| | Амлодипин | Внутрь | B |
| | Дротаверин | Внутривенное Внутрь | |
| | Каптоприл | Внутрь | B |
| | Лизиноприл | Внутрь | B |
| | Лактулоза | Внутрь | B |
| | Спиронолактон | Внутрь | B |
| | Повидон – йод | Наружное | - |
| | Тобрамицин | Внутривенное | - |
| | Торасемид | Внутрь | - |
| | Фолиевая кислота | Внутрь | - |
| Фуросемид | Внутривенное Внутрь | A | |
| Хлоргексидин | Наружное | - | |
| Скачать (ссылки) | https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly | | |

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 гемобластозами.
- **Удаление геморроидальных узлов (геморроидэктомия)** - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.
- **Вскрытие парапроктита/инфильтрата** - по показаниям в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.

- **Выведение стомы кишечника** - по показаниям (при острой и хронической анальной трещины) в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.
- **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 α - тяжелых цепей;
 - Болезнь γ - тяжелых цепей;
 - Болезнь μ - 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;
- Лимфоматоидный гранулематоз;
- Первичная медиастинальная (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;

Т/ 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/ средnekлеточная Т- клеточная лимфома;
- Периферическая Т- клеточная лимфома, неуточненная;
- 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):

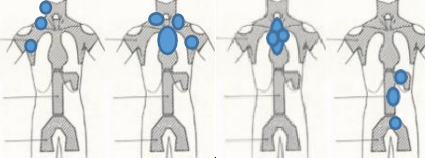
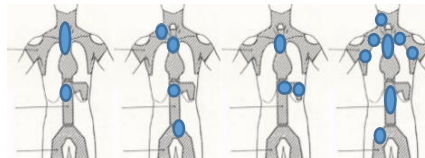
- Плазматическая гиперплазия (PTLD);
- Инфекционный мононуклеоз (PTLD);
- Багровая фолликулярная гиперплазия;
- Полиморфная PTLD;
- Мономорфная PTLD (В- и Т-/NK-клеточные типы)
- Классическая лимфома Ходжкина (PTLD).

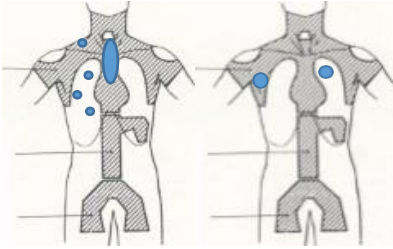
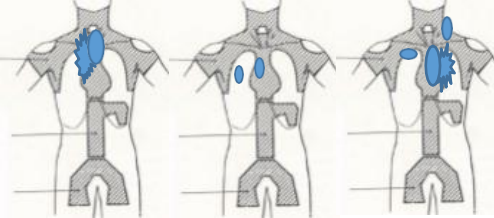
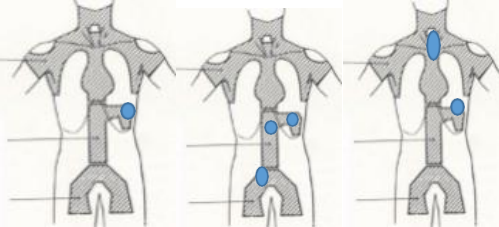
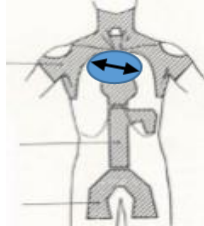
Новообразования гистиоцитарных и дендритных клеток:

- 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

Система стадирования Ann-Arbor в модификации Cotswold [3]:

| | | |
|------------|--|--|
| Стадия I | Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹ |  |
| Стадия II | Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³ |  |
| Стадия III | Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ⁴ |  |

| | | |
|-----------------|--|---|
| Стадия IV | <ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. • Поражение печени и/или костного мозга. |  |
| Для всех стадий | | |
| A | Отсутствие признаков B-стадии. | |
| B ⁵ | <p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления. • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев | |
| E ⁶ | <p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только регионарных лимфатических узлов • При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани |  |
| S | Поражение селезенки (при I-III стадиях) |  |
| X ⁷ | Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁸ более 1/3 |  |

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

- ² При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).
- ³ Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)
- ⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов.
- ⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.

Приложение 4

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) ^d |
|--------------|--|--|---|
| Полный ответ | 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 ≤ 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 | Нет данных за | Нормальная по |

| | | | |
|------------------------|--|---|---|
| | МОЗГ | накопление фтордезоксиглюкозы в мозге | морфологии; при сомнительном результате - проточная цитометрии и негативная ИГХ |
| Частичный ответ | 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 |

^{a3} 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) ^d |
|--|---|--|---|
| Нет ответа или стабилизация заболевания | Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения | Результат 4 или 5 ^b 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 очаги | Не применяется | Нет никакого увеличения |
| | Увеличение в размерах внутр. органов | Не применяется | Нет никакого увеличения |
| | Новые очаги | Не обнаружены | Не обнаружены |
| | Костный мозг | Нет изменений по сравнению со значениями в дебюте. | Не применяется |

| | | | |
|-------------------------------------|--|---|--|
| Прогрессирование заболевания | Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения | Результат 4 или 5 ^b 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 смлюбая ось, 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



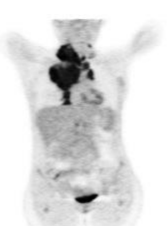
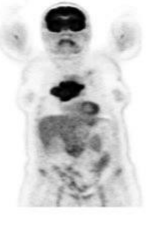






LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения

SDi - короткая ось перпендикулярна к LDI

PPD - крест произведение LDI и перпендикулярного диаметра

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 |

Приложение 6

Клинические и технические требования к лучевой терапии

Клинические требования.

Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 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 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 переднезадних 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.

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).

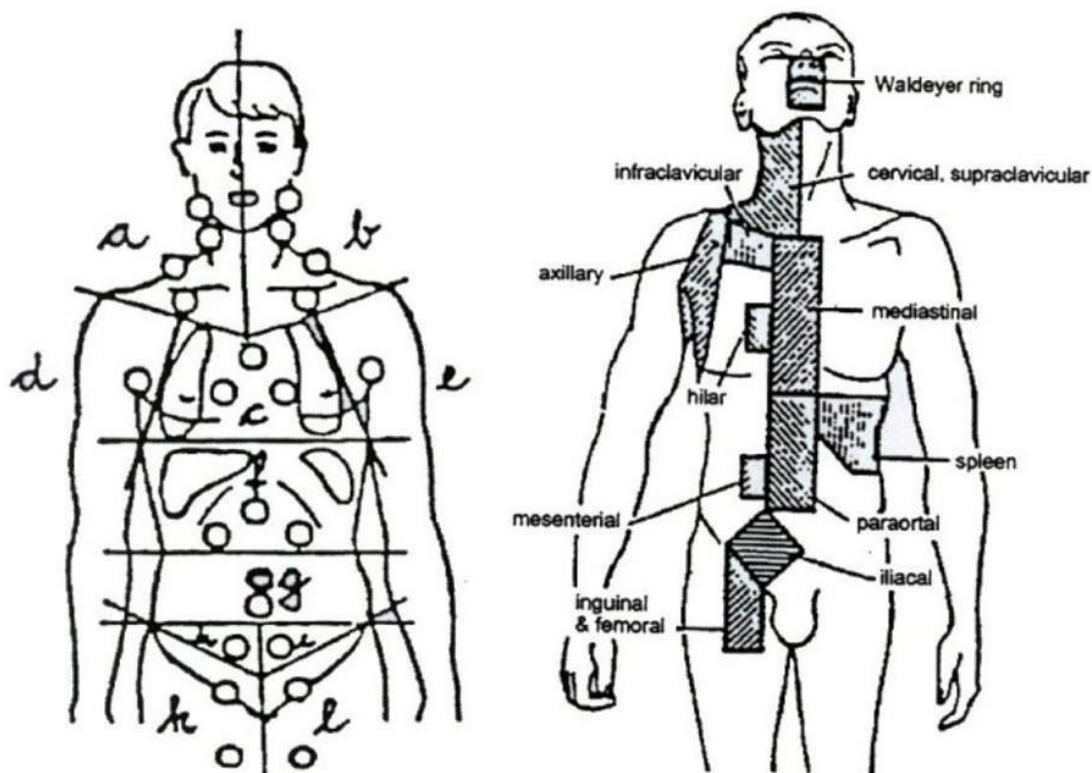
При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

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 7

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"> • Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²); • Предшествующие тромботические события; • Центральнй венознь катетер или искусственный водитель ритма; • Ассоциированные заболевания и состояния: заболевания ССС, хроническая болезнь почек, диабет, острые инфекции, иммобилизация; • Хирургические вмешательства: общая хирургия, травма, любая анестезия; • Использование эритропэтина; • Тромбофилии. | <ul style="list-style-type: none"> • Нет факторов риска или один фактор риска (индивидуальный или связанный с лимфопролиферативным заболеванием): ацетилсалициловая кислота 80-325 мг 1 раз в сутки; • 2 и более индивидуальных или связанных с лимфопролиферативным заболеванием факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> - Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ - Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3) |
| <p>Факторы риска связанные с лимфопролиферативным заболеванием:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Само наличие лимфомы, миеломы в особенности при большой инициальной опухолевой массе; • Повышенная вязкость крови. | <ul style="list-style-type: none"> • Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ • Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3). |
| <p>Факторы, связанные с лечением: Сочетание талидомида или леналидомида с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокими дозами дексаметазона (более 480 мг в месяц); • Доксорубицином; • Полихимиотерапией. | <ul style="list-style-type: none"> • Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ • Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3). |

Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией тромбоэмболических осложнений Khogana 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 эритропэтинов | 1 |

| | | |
|---|-----------------|--------------------------------|
| Уровень лейкоцитов до начала химиотерапии выше 11 тыс/мкл | 1 | |
| ИМТ выше 35 кг/м ² | 1 | |
| Общее количество баллов | Категория риска | Риск симптомной тромбоземболии |
| 0 | Низкий | 0,8-3% |
| 1, 2 | Промежуточный | 1,8-8,4% |
| 3 и более | Высокий | 7,1-41% |

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

| Цель | Препарат | Схема ¹ |
|---|-----------------------------|---|
| <i>Профилактика</i> | | |
| Госпитализированные онкологические больные хирургического или терапевтического профиля ³ | Нефракционированный гепарин | 5000 ЕД каждые 8 ч ² |
| | Далтепарин | 5000 МЕ/сут |
| | Эноксапарин | 40 мг/сут |
| | Фондапаринукс ⁴ | 2,5 мг/сут |
| <i>Лечение ТВ и ТЭЛА</i> | | |
| Начальное ⁵ | Далтепарин ⁴ | 100 МЕ/кг каждые 12 ч |
| | | 200 МЕ/кг/сут ⁷ |
| | Эноксапарин ⁶ | 1 мг/кг каждые 12 ч |
| | | 1,5 мг/кг/сут ⁶ |
| | Гепарин натрия | 80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ**) |
| | Фондапаринукс ⁶ | < 50 кг — 5 мг/сут |
| | | 50–100 кг — 7,5 мг/сут |
| > 100 кг — 10 мг/сут | | |
| Тинзапарин | 175 МЕ/кг/сут | |
| Долгосрочное ³ | 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.

¹Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.

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

³Длительность равна сроку госпитализации или времени до перехода на амбулаторное лечение.

⁴FDA США не одобрило применение для этой цели.

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

⁶Большую 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.

⁷Как 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.

Приложение 8

Синдром лизиса опухоли

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

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

При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая 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 мочевой 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 перезщелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.

Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевой 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/м²/ 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/м²/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 мочевыведении - 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: - NaHCO₃ 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией).
 - Регулирование необходимого объема NaHCO₃ 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⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, белок, альбумин.

Приложение 9

Коррекция водно-электролитных нарушений

| | |
|--------------|---|
| Гиперурекия | <ul style="list-style-type: none"> • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • 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. |
| Гипекалиемия | <p><u>при K⁺>6 ммоль/л:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа; • как неотложное мероприятие: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, в качестве 30-минутной инфузии (это приводит |

| | |
|-----------------|---|
| | <p>только к перераспределению K^+ внутри клетки, а через 2 - 4 часа распределение K^+ возвращается к исходному. Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу).</p> <ul style="list-style-type: none"> • при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + $NaHCO_3$ - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно. <p><u>при $K > 7$ ммоль/л</u>: срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.</p> |
| Гиперфосфатемия | <p>($P^{++} > 1,5 \mu\text{mol/l}$ или 3 мг/100 мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • рН мочи не должен быть более 7,0 • назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи). • 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). • если фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или фосфат кальция > 6,0 ммоль/л – срочно гемодиализ |
| Гипокальциемия | <p>Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии); • контроль концентрации Mg^{++} При гипомagneзии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнии 0,1-0,4 мл/кг в сутки). |
| Олиго-/анурия | <p>Отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час</p> <p>«Обычное» определение < 5 мл/м² 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"> • УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей; Инфильтрация почек. |

| | |
|-------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • лаборатория: K^+, Ca^{++}, мочевиная кислота, фосфат. • моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция. • терапия: гемодиализ, самое позднее при подъеме $K^+ > 6$ mmol/L. |
| Показания к гемодиализу | <ul style="list-style-type: none"> • $K^+ > 7$ mmol/L или подъем > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики; • фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт СахР $> 6,0$ ммоль/л • отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме $130-200$ мл/м² в час • двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей |

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

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

| | |
|--|---|
| МКБ-10: | |
| C83.0 | – Диффузная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная |
| Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456 | |
| МКБ-11: | |
| 2A85.5 | – Мантийноклеточная неходжкинская лимфома |
| Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984 | |

2. Основная часть

- Введение

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ, англ. Mantle Cell Lymphoma, MCL) является уникальным подвидом неходжкинской лимфомы (НХЛ, англ. Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL). Для неё весьма характерна хромосомная транслокация t(11;14)(q13;q32)[2][3][4] и гиперэкспрессия ядерного белка циклин D1.

Большинство пациентов с МКЛ попадают в поле зрения врачей уже в продвинутой стадии заболевания (англ. advanced stage disease). Часто наблюдается экстранодальное (внеузловое) поражение (англ. extranodal disease), то есть распространение МКЛ за пределы лимфатической системы. В соответствии с имеющимися у каждого конкретного пациента клиническими и биологическими факторами риска, МКЛ может иметь либо медленное, но неуклонно прогрессирующее (индолентное), либо, наоборот, агрессивное, бурное течение.

На сегодняшний день для МКЛ практически не существует лечения, способного привести к радикальному излечению (полному исчезновению всех клеток МКЛ из организма и отсутствию последующих рецидивов болезни), а не просто к временным ремиссиям, за которыми следуют рецидивы. Единственным исключением из этого правила является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Этот метод действительно способен радикально излечить МКЛ (хотя и не во всех случаях) и дать шанс на отсутствие рецидивов. Однако современные схемы иммунохимиотерапии с последующей консолидацией при помощи высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у молодых пациентов, появление всё большего количества эффективных альтернативных схем иммунохимиотерапии для последовательного применения при очередных рецидивах МКЛ или при резистентности к терапии первой линии, появление новых таргетных препаратов для лечения МКЛ и развитие стратегий поддерживающей терапии привели к улучшению показателей общей и

безрецидивной выживаемости. Медиана выживаемости больных со впервые диагностированным МКЛ за последние годы увеличилась с 3 до 6 лет.

Мантйноклеточная лимфома или лимфома из клеток мантйной зоны — В-клеточная опухоль, цитогенетически характеризующаяся транслокацией t(11;14)(q13;q32) или ее редкими вариантами t(2;11)(p11;q13) и t(11;22)(q13;q11), приводящими к перестройке протоонкогена CCND1 (BCL1, PRAD1) в локусы генов легких цепей иммуноглобулинов (менее 1% случаев) [1].

NB! МКЛ составляет около 3–10 % всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, М: Ж/ 2:1). [2]. Экстранодальные локализации при МКЛ: желудочно-кишечный тракт (лимфоматозные полипы ЖКТ), мочеполовая система, легкие, мягкие ткани головы и шеи, периорбитальные ткани глаза и поражение центральной нервной системы

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 мантйно-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 мантийно-клеточной лимфомы;
- Как основной метод лечения она показана при системных злокачественных образованиях, в том числе и при мантийно-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, 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 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. 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.

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)

| № п/п | Наименование должности | Количество должностей |
|-------|---|---|
| 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)

| N 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, Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками) | 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 мантийно-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 рестадирирования 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.

| | |
|-----------------------|--|
| Полная ремиссия (ПР): | <ol style="list-style-type: none">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:<ol style="list-style-type: none">a) $\leq 1,5$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см;b) $\leq 1,0$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1см;3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются;4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически. ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект |
|-----------------------|--|

| | |
|---|---|
| | сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение. |
| Неуверенная полная ремиссия (ПРН): | <ol style="list-style-type: none"> 1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев. 2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии. |
| Частичная ремиссия (ЧР): | <ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении. 2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения. 3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. 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"> 1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения. 2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более. |

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

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

| | |
|--|---|
| МКБ-10: | |
| C83.0 | – Диффузная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная |
| Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456 | |
| МКБ-11: | |
| 2A85.5 | – Мантийноклеточная неходжкинская лимфома |
| Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984 | |

1. Основная часть

- Введение

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ, англ. Mantle Cell Lymphoma, MCL) является уникальным подвидом неходжкинской лимфомы (НХЛ, англ. Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL). Для неё весьма характерна хромосомная транслокация t(11;14)(q13;q32)[2][3][4] и гиперэкспрессия ядерного белка циклин D1.

Большинство пациентов с МКЛ попадают в поле зрения врачей уже в продвинутой стадии заболевания (англ. advanced stage disease). Часто наблюдается экстранодальное (внеузловое) поражение (англ. extranodal disease), то есть распространение МКЛ за пределы лимфатической системы. В соответствии с имеющимися у каждого конкретного пациента клиническими и биологическими факторами риска, МКЛ может иметь либо медленное, но неуклонно прогрессирующее (индолентное), либо, наоборот, агрессивное, бурное течение.

На сегодняшний день для МКЛ практически не существует лечения, способного привести к радикальному излечению (полному исчезновению всех клеток МКЛ из организма и отсутствию последующих рецидивов болезни), а не просто к временным ремиссиям, за которыми следуют рецидивы. Единственным исключением из этого правила является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Этот метод действительно способен радикально излечить МКЛ (хотя и не во всех случаях) и дать шанс на отсутствие рецидивов. Однако современные схемы иммунохимиотерапии с последующей консолидацией при помощи высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у молодых пациентов, появление всё большего количества эффективных альтернативных схем иммунохимиотерапии для последовательного применения при очередных рецидивах МКЛ или при резистентности к терапии первой линии, появление новых таргетных препаратов для лечения МКЛ и развитие стратегий поддерживающей терапии привели к улучшению показателей общей и

безрецидивной выживаемости. Медиана выживаемости больных со впервые диагностированным МКЛ за последние годы увеличилась с 3 до 6 лет.

Мантийноклеточная лимфома или лимфома из клеток мантийной зоны — В-клеточная опухоль, цитогенетически характеризующаяся транслокацией t(11;14)(q13;q32) или ее редкими вариантами t(2;11)(p11;q13) и t(11;22)(q13;q11), приводящими к перестройке протоонкогена CCND1 (BCL1, PRAD1) в локусы генов легких цепей иммуноглобулинов (менее 1% случаев) [1].

NB! МКЛ составляет около 3–10 % всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, М: Ж/ 2:1). [2]. Экстранодальные локализации при МКЛ: желудочно-кишечный тракт (лимфоматозные полипы ЖКТ), мочеполовая система, легкие, мягкие ткани головы и шеи, периорбитальные ткани глаза и поражение центральной нервной системы

- 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) (профилактикология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный»^[1] 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^{[2][3]}.

Собственно профилактика подразделяется на^[4]:

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

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика^[4].

Профилактика — основное направление медицины^{[2][5]} 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^[6], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера^[7]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями^{[8][9]}.

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^{[10][11]}.

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) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление^[1]) — 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^{[2][3][4]}.

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

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^[17]. 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^[17]. 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)^[16].

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^[15].

2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

1. Реабилитация

- Всем пациентам с мантийно-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 мантийно-клеточной лимфомы не существует. Реабилитация пациентов с мантийно-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 мантийно-клеточной лимфомы в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу мантийно-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 мантийно-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 мантийно-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 мантийно-клеточной лимфомы, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Специфической профилактики мантийно-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 мантийно-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 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 |
| 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 ² | каждые 2 года |
| | - | > 200 мг/м ² | раз в год |
| 1 - 4 лет | + | любая | раз в год |
| | | < 100 мг/м ² | каждые 5 лет |
| | | 100 - 300 мг/м ² | каждые 2 года |
| | - | > 300 мг/м ² | раз в год |
| > 5 лет | + | < 300 мг/м ² | каждые 2 года |
| | | > 300 мг/м ² | раз в год |
| | - | < 200 мг/м ² | каждые 5 лет |
| | | 200 - 300 мг/м ² | каждые 2 года |
| | | > 300 мг/м ² | 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 мантийно-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 мантийно-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 мантийно-клеточной лимфомы приводит к уменьшению вероятности заболеть с мантийно-клеточной лимфомы путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных заболеваний и осложнений.

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

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным мантийно-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 мантийно-клеточной лимфомы [1, 3]. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4);*

- Всем пациентам с мантийно-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 катамнестическую службу

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с мантийно-клеточной лимфомы должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-гематолога, врача-педиатра,

врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными мантийно-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 мантийно-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 мантийно-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, мочевины, креатинин, мочевиная 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 – мониторирование 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 мантийно-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 мантийно-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 заболеваниям или фактором риска мантийно-клеточной лимфомы.

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

ТАШКЕНТ – 2025

- Коды МКБ:

| | |
|--|---|
| МКБ-10: | |
| C83.0 | – Диффузная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная |
| Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456 | |
| МКБ-11: | |
| 2A85.5 | – Мантийноклеточная неходжкинская лимфома |
| Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#944754984 | |

1. Основная часть

1) Введение

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ, англ. Mantle Cell Lymphoma, MCL) является уникальным подвидом неходжкинской лимфомы (НХЛ, англ. Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL). Для неё весьма характерна хромосомная транслокация t(11;14)(q13;q32)[2][3][4] и гиперэкспрессия ядерного белка циклин D1.

Большинство пациентов с МКЛ попадают в поле зрения врачей уже в продвинутой стадии заболевания (англ. advanced stage disease). Часто наблюдается экстранодальное (внеузловое) поражение (англ. extranodal disease), то есть распространение МКЛ за пределы лимфатической системы. В соответствии с имеющимися у каждого конкретного пациента клиническими и биологическими факторами риска, МКЛ может иметь либо медленное, но неуклонно прогрессирующее (индолентное), либо, наоборот, агрессивное, бурное течение.

На сегодняшний день для МКЛ практически не существует лечения, способного привести к радикальному излечению (полному исчезновению всех клеток МКЛ из организма и отсутствию последующих рецидивов болезни), а не просто к временным ремиссиям, за которыми следуют рецидивы. Единственным исключением из этого правила является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Этот метод действительно способен радикально излечить МКЛ (хотя и не во всех случаях) и дать шанс на отсутствие рецидивов. Однако современные схемы иммунохимиотерапии с последующей консолидацией при помощи высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у молодых пациентов, появление всё большего количества эффективных альтернативных схем иммунохимиотерапии для последовательного применения при очередных рецидивах МКЛ или при резистентности к терапии первой линии, появление новых таргетных препаратов для лечения МКЛ и развитие стратегий поддерживающей терапии привели к улучшению показателей общей и

безрецидивной выживаемости. Медиана выживаемости больных со впервые диагностированным МКЛ за последние годы увеличилась с 3 до 6 лет.

2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии:

Мантийноклеточная лимфома или лимфома из клеток мантийной зоны — В-клеточная опухоль, цитогенетически характеризующаяся транслокацией $t(11;14)(q13;q32)$ или ее редкими вариантами $t(2;11)(p11;q13)$ и $t(11;22)(q13;q11)$, приводящими к перестройке протоонкогена *CCND1* (*BCL1*, *PRAD1*) в локусы генов легких цепей иммуноглобулинов (менее 1% случаев) [1].

NB! МКЛ составляет около 3–10 % всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, М: Ж/ 2:1). [2]. Экстранодальные локализации при МКЛ: желудочно-кишечный тракт (лимфоматозные полипы ЖКТ), мочеполовая система, легкие, мягкие ткани головы и шеи, периорбитальные ткани глаза и поражение центральной нервной системы

3) Классификация

Клинические формы МКЛ¹: [3]

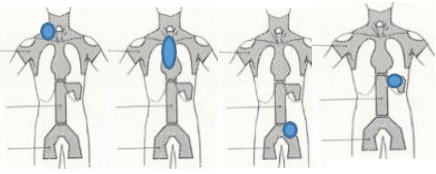
- Индолентная МКЛ²;
- Классическая (симптомная)³.

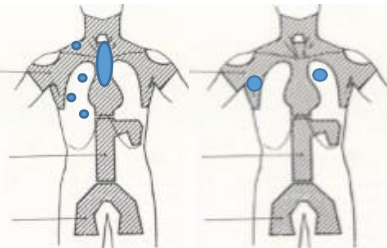
Морфологические варианты МКЛ: [6]

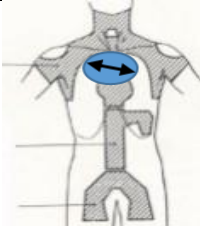
- Классический;
- Бластоидный;
- Плеоморфный.

Для стадирования МКЛ используется классификация Ann-Arbor[7], как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопролиферативных заболеваний. Однако, из-за высокой частоты вовлечения периферической крови и костного мозга стадирование по Ann-Arbor не имеет прогностического значения. Кроме определения стадии заболевания согласно классификации Ann Arbor, необходимо определение группы риска согласно международному прогностическому индексу.

Система стадирования Ann-Arbor в модификации Cotswold [3]:

| | | |
|----------|--|--|
| Стадия I | Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹ |  |
|----------|--|--|

| | | |
|-----------------|--|--|
| Стадия II | Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³ |  |
| Стадия III | Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ⁴ |  |
| Стадия IV | <ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. • Поражение печени и/или костного мозга. |  |
| Для всех стадий | | |
| A | Отсутствие признаков B-стадии. | |
| B ⁵ | <p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления. • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев | |
| E ⁶ | <p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только регионарных лимфатических узлов • При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани |  |
| S | Поражение селезенки (при I-III стадиях) |  |

| | | |
|----------------|---|---|
| X ⁷ | Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁸ более 1/3 |  |
|----------------|---|---|

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

² При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).

³ Средостение – единая лимфатическая зона, бронхоппульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфоузлов.

⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

Критерии вовлеченности (по D.Cheson соавт. в модификации) [4]:

| 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 |
| Прочее (в т.ч. кожа, легкие, ЖКТ, кости, костный мозг) | В зависимости от локализации | - | ПЭТ/КТ | Накопление ФДГ |
| | | - | Биопсия | Выявление специфической инфильтрации |

- Выявляется патогенетическая транслокация $t(11;14)(q13;q32)$, ведущая к нарушению регуляции клеточного цикла и гиперэкспрессии ядерного белка циклина D1. Следовательно термин «мантийноклеточная лимфома» является собирательным понятием, объединяющая группу В-клеточных опухолей, с транслокацией или амплификацией локуса 11q13. [3].
- Редкая индолентная форма с характерным длительным течением, отсутствием В-симптомов. При исследовании концентрация сывороточной ЛДГ и В₂ микроглобулина — в пределах нормы. Лимфаденопатия не более 3 см, размер селезенки не более 20 см. Максимальное значение стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата (SUV) по данным ПЭТ < 6. Эта форма ЛКМ сопровождается отсутствием комплексного кариотипа, экспрессии SOX11, низкой пролиферативной активностью (Ki-67 ≤ 30%), перестройкой гена c-MYC, отсутствием мутации TP53 и NOTCH 1/2. Индолентная форма, как правило,

трансформируется в агрессивные варианты, с мутацией гена TP53. [4] Частота верификации локальной стадии (I-II) ЛКМ составляет 1-3%.

- Для классической формы характерно агрессивное течение, наличием Всимптомов и распространенной стадией уже при диагностике (III—IV по Ann-Arbor). Выявляются поражение костного мозга с лейкоемизацией у 50% больных. Чаще всего определяются бластоидный и плеоморфный варианты морфологической картины, а также диффузный тип роста. При исследовании определяется высокая активность ЛДГ, концентрация В-микροглобулина выше нормальных показателей, высокой ядерной экспрессией SOX11. Индекс пролиферативной активности, $\geq 30\%$, в ряде случаев выявляется мутации TP53 и NOTCH1/2 и перестройки гена c-MYC. [5]

Стратификация группы риска

Международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии применяется для оценки прогноза по клиническим показателям. Существуют модификации MIP1 - упрощенный индекс sMIP1 или комбинированный индекс, учитывающий дополнительно, экспрессию Ki-67 – MIP1c. [8]

| Группа риска | 5-ти летняя медиана общей выживаемости, в месяцах |
|--------------------|---|
| Низкий риск | 60 |
| Промежуточный риск | 51 |
| Высокий риск | 29 |

Упрощенный вариант международного прогностического индекса для лимфомы из клеток мантии sMIP1.

| Баллы | Возраст | ЕСОG | ЛДГ (от нормы) | Лейкоциты, 10 ⁹ /л |
|--|-----------|------|----------------|-------------------------------|
| 0 | <50 | 0-1 | < 0,67 | < 6,700 |
| 1 | 50-59 | - | 0,67-0,99 | 6,700-9,999 |
| 2 | 60-69 | 2-4 | 1,000-1,49 | 10,000-14,999 |
| 3 | ≥ 70 | - | $\geq 1,50$ | $\geq 15,000$ |
| Низкий риск – 0-3 балла, промежуточный риск – 4-5 баллов, высокий риск – 6-11 баллов | | | | |

Комбинированный биологический индекс для лимфомы из клеток мантии MIP1c [10]

| Группа риска по МРІ | Индекс пролиферативной активности Ki-67 | Группа риска по МРІс |
|------------------------|---|--------------------------------|
| Низкий риск (0) | <30% | Низкий риск (0) |
| Низкий риск (0) | ≥30% | Низкий промежуточный риск (1) |
| Промежуточный риск (1) | <30% | Низкий промежуточный риск (1) |
| Промежуточный риск (1) | ≥30% | Высокий промежуточный риск (2) |
| Высокий риск (2) | <30% | Высокий промежуточный риск (2) |
| Высокий риск (2) | ≥30% | Высокий риск (3) |

¹МРІс позволяет исключить включение молодых пациентов с бластоидным вариантом МКЛ в группу низкого риска. Другими независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания, высокий (Ki-67 >30 %) пролиферативный индекс, делеции и мутации TP53, а также высокий уровень β-2 микроглобулина. [9]

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;
- кожный зуд, преимущественно в области увеличенных лимфоузлов, реже – по всему телу;
- повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время;
- снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев);
- общая слабость, повышенная утомляемость;
- усиленное потоотделение, особенно в ночное время

2) Общее, физикальное обследование:

- определяется цвет кожных покровов (возможна бледность);
- при кожном зуде на коже могут быть следы расчесов;
- при пальпации определяется увеличение лимфоузлов;
- при перкуссии – возможно увеличение селезенки;
- пульс может быть учащенным, а артериальное давление – сниженным.

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 случае первичного поражения костного мозга, трепанобиопсия должна выполняться в рестадировании и при завершении терапии. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование

трепанобиоптата. В случае изначального поражения костного мозга гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) проводится при рестадировании.

- Молекулярно-цитогенетическое исследование - использование метода FISH, при отсутствии гистологических признаков для определения вовлечения костного мозга, проточной цитофлюориметрии или определение В-клеточной клональности методом ПЦР на основании анализа реарранжировок генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.
- Анализ СМЖ - при наличии показаний (бластоидный вариант + гиперлейкоцитоз и/или наличие неврологической симптоматики) обязательно выполнение люмбальной пункции с цитологическим исследованием ликвора для исключения нейролейкемии.
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с определением концентрации В2-микροглобулина. [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 (ПЭТ/КТ) с опухоротропными радиофармпрепаратами (РФП).[12]
- КТ с контрастированием (органов брюшной полости, малого таза) – 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;
- Эндоскопическое исследование является обязательным для больных с локальными стадиями. Эзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия с обязательными биопсиями слизистых желудка, двенадцатиперстной кишки, сигмовидной кишки, поперечной ободочной и слепой кишки, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения органа («слепые» биопсии). [3]
- МРТ-головного мозга – при подозрении на поражение головного мозга

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

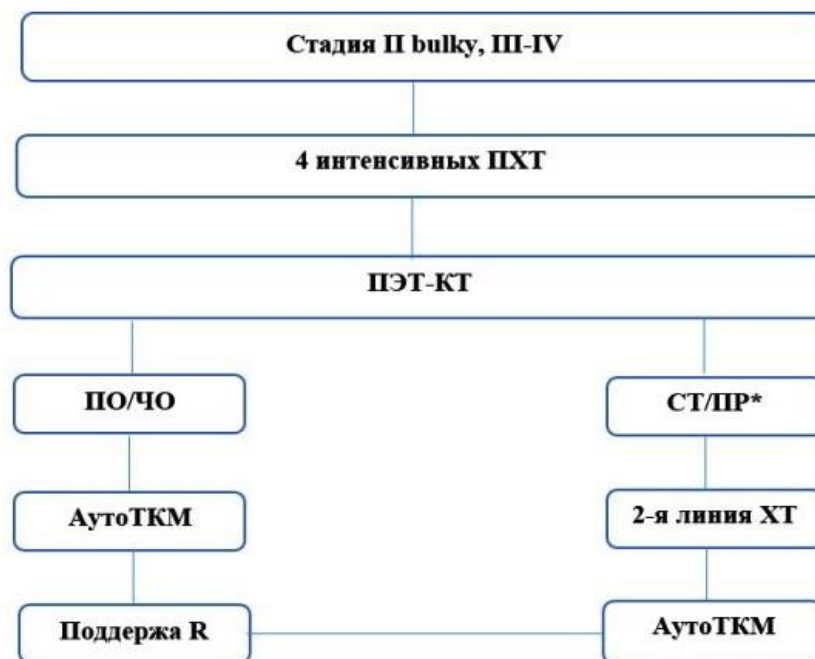
- ✓ Предотвратить и устранить боль и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического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

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

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

Индолентные МКЛ.

Схема 4. Алгоритм лечения распространённых стадий МКЛ.



*перед сменой терапии – обязательно проводится повторная биопсия.

- Пациентам с распространённой стадией не являющихся кандидатами для ВДХТ аутоТКМ рекомендовано проведение 4-6 курсов химиотерапии по неинтенсивным схемам с промежуточным рестадированием после 4-го курса [21].
- При достижении ПО после 6-ти курсов рекомендована поддерживающая терапия ритуксимабом в течении 3-х лет[17].
- При достижении ЧО или прогрессии заболевания рекомендована 2-я линия терапии.

Лечение рецидивов у пациентов до 60 лет.

- Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии. Предлагаемые режимы:
- R-HAD-B у пациентов, получавших в качестве 1-й линии терапии только СНОР-подобные схемы [22].
- R-GemOx у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [23].
- Комбинации BR и/или цитарабином, RBAC или бортезомибом у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [24].
- Ибрутиниб в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [25,26].
- Леналидомид в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [27].
- Акалаибрутиниб ¹[28].
- Венетоклакс [29].
- При рецидиве после длительной ремиссии (более 3 лет), ранее не получавшим высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, в случае ответа на терапию 2-й линии рекомендуется консолидация высокодозной химиотерапией с аутоТГСК [30].

¹ Пациентам с тяжелой непереносимостью препарата Ибрутиниб возможно применение Акалабрутиниба.

Терапия рецидивов, у пациентов старше 60 лет.

- R-GemOx у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТКМ [23].
- Ибрутиниб в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [25,26].
- Кладрибин + ритуксимаб (если не применялся в 1-й линии) [21,31].
- PEPC.
- Леналидомид в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом [29].

| Режимы химиотерапии первой линии [11]. | |
|---|---|
| Агрессивные (интенсивные) режимы ХТ. | Предпочтительные режимы: <ul style="list-style-type: none">• R-DHA (Ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин) + платина (цисплатин, карбоплатин, или оксаплатин) [18].• Альтернирующие режимы RCHOP/RDHAP (Ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) / (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин) [30,31].• NORDIC режим (усиленная доза индукции иммунохимиотерапия с ритуксимабом + циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон [maxi-CHOP]) чередование с Ритуксимаб + высокие дозы цитарабина [31,34]. |

| | |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> •Hyper-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и дексаметазон, чередование с высокими дозами метотрексата и цитарабина)+ Ритуксимаб [35,36]. •Ритуксимаб+бендамустин чередование с Ритуксимаб+высокиедозы цитарабина [37]. <p>Прочие рекомендуемые режимы.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Бендамустин+ритуксимаб [20,38]. |
| Неинтенсивные режимы ХТ | <p>Предпочтительные.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Бендамустин+ритуксимаб [39]. •VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизолон) [40]. •RCHOP [41]. •Леналидомид+ритуксимаб [27,29]. <p>Другие рекомендуемые режимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Модифицированный курс ХТ: ритуксимаб- Hyper-CVAD для пациентов старше 65 лет [42]. •RBAC500 (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин) [26,43]. |

Режимы 2-й линии терапии [11].

Предпочтительные режимы.

Ингибиторы Брутон-киназы:

- Ибрутиниб ± ритуксимаб [28,44,45].
- Леналидомид + ритуксимаб [27,29].
- Акалабрутиниб [28].

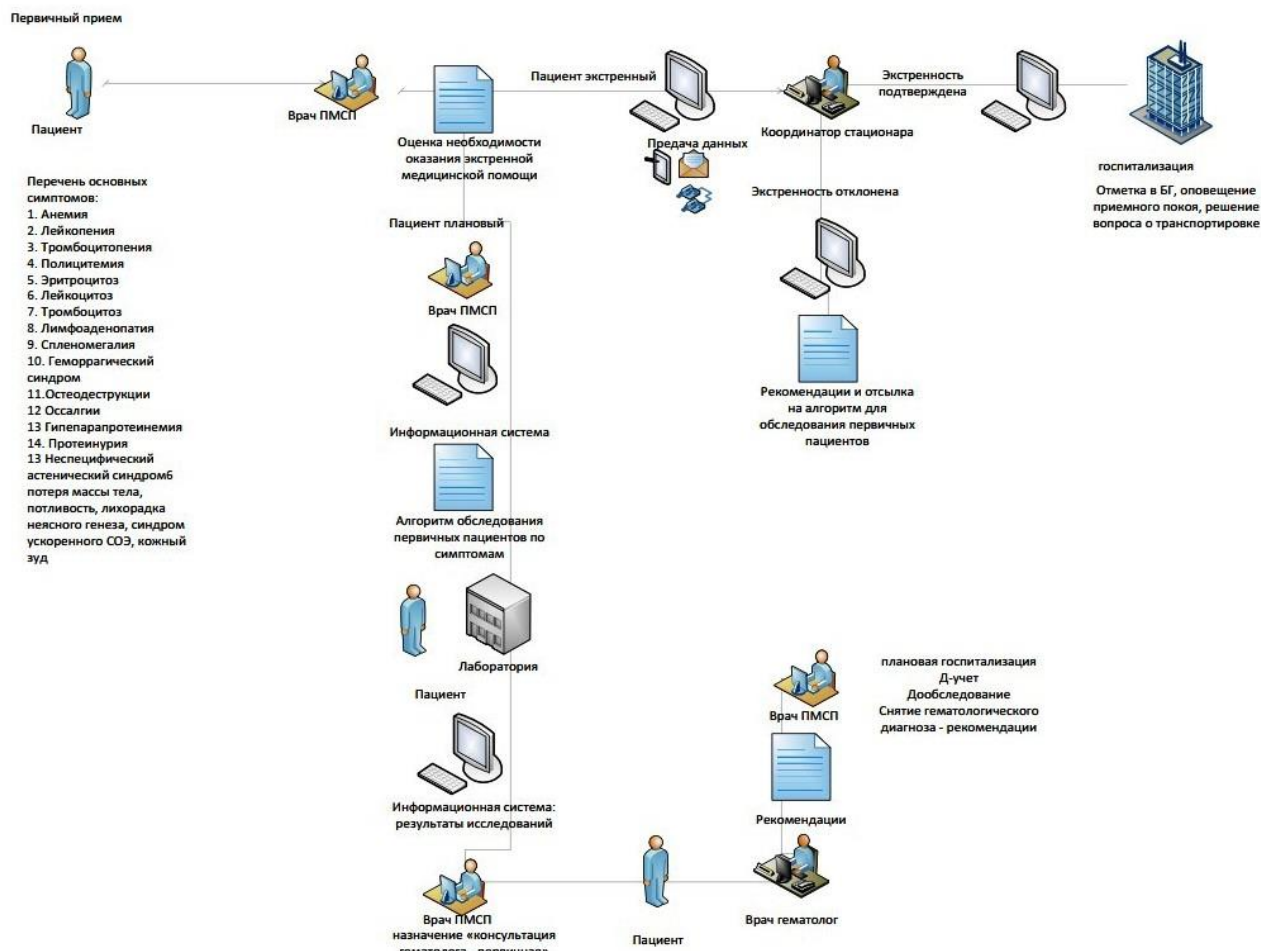
Дополнительные режимы:

- Бендамустин + ритуксимаб [20,38].
- Бендамустин + ритуксимаб +Цитарабин (RBAC500) [24,29].
- Бортезомиб ± ритуксимаб [29].
- DHAP(X) + ритуксимаб [18].
- GemOx + ритуксимаб [23].
- Ибрутиниб, леналидомид, ритуксимаб [46].
- Ибрутиниб + венетоклакс [47].
- Венетоклакс + ритуксимаб [9, 48].

Аллогенная трансплантация костного мозга.

• АллоТГСК является опцией в лечении МКЛ, для пациентов с рецидивом и/или рефрактерным течением заболевания с достижением ЧО/ПО после второй или последующих линий терапий. При наличии мутации генов TP53, перестройки гена с-МУС в качестве терапии возможно рассмотрение АллоТКМ, после достижения ПО [31].

1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



1) Немедикаментозное лечение

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.

Основные схемы паллиативной химиотерапии:

RDHAP [19].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Дексаметазон | 40 мг | 1-4 | внутри |

| | | | |
|--------------------------------|------------------------|---|--|
| Цисплатин | 100 мг/м ² | 2 | в/в |
| Цитарабин | 2000 мг/м ² | 2 | в/в, 2 раза в сутки через 12 часов. |
| Курс повторяют каждые 21 день. | | | |

RCHOP [42].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Доксорубин | 50 мг/м ² | 1 | в/в, |
| Циклофосфамид | 750 мг/м ² | 1 | в/в, капельно |
| Винкристин | 1,4 мг/м ² | 1 | в/в (суммарно не более 2 мг) |
| Преднизолон | 100 мг | 1-5 | внутри |
| Курс повторяют каждые 21 день. | | | |

R-CVP [20]

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Циклофосфамид | 750 мг/м ² | 1 | в/в, капельно |
| Винкристин | 1,4 мг/м ² | 1 | в/в (суммарно не более 2мг) |
| Преднизолон | 100 мг | 1-5 | внутри |
| Курс повторяют каждые 21 день. | | | |

NORDIC [32, 35].

| 1, 3, 5, 7й курсы (-MaxiCHOP) | 2, 4, 6, 8й курсы (R-HAD) |
|--|---|
| Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса | Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в кап., день 1 |
| Циклофосфамид 1200 мг/м ² в/в, день 1. | Цитарабин 3000 мг/м ² (у пациентов старше 60 лет – 2 г/м ²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения) |
| Доксорубин 75 мг/м ² в/в, день 1. | Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4. |
| Винкристин 2 мг в/в, день 1. | |

| | |
|---|--|
| Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1–5. | |
| Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии. | |

| 1, 3, 5, 7-й курсы (R-HyperCVAD) [36, 37]. | 2, 4, 6, 8-й курсы (R-НМА) |
|--|--|
| Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/в, день 1 | Ритуксимаб , 375 мг/м ² , день 1 |
| Циклофосфамид , 300 мг/м ² в/в в течение 3 часов, 2 введения в сутки, дни 2–4 (всего 6 введений). | Метотрексат , 1000 мг/м ² в/в постоянная инфузия в течение 24 часов — первые 200 мг/м ² за 2 часа, оставшиеся 800 мг/м ² за 22 часа, день 2. |
| Доксорубицин , 16,6 мг/м ² /сутки в/в (50 мг/м ² за 3 дня), постоянная инфузия в течение 72 часов, дни 4-7. | Цитарабин , 3000 мг/м ² в/в инфузия в течение 2 часов 2 раза в сутки, дни 3 и 4 (всего 4 инфузии). |
| Винкристин , 1,4 мг/м ² в/в (максимум 2 мг), дни 5 и 12. | |
| Дексаметазон , 40 мг в/в или внутрь 1 раз в сутки, дни 2–5 и 12–17. | |
| Начало очередного курса на 29-й день, считая от начала предыдущего курса (интервал 28 дней). | |

| 1, 3, 5 й курсы (RCHOP) [33, 34]. | 2, 4, 6-й курсы (RDHAP). |
|--|--|
| Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/в, день 0 или 1. | Ритуксимаб , 375 мг/м ² , день 0 или 1. |
| Циклофосфамид , 750 мг/м ² в/в кап, день 1. | Цисплатин 100 мг/м ² в/в постоянная инфузия за 24 часа (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на оксалиплатин 120 мг/м ² за 6 ч), день 1. |
| Доксорубицин , 50 мг/м ² в/в кап, день 1. | Цитарабин , 2000 мг/м ² в/в инфузия в течение 2 часов 2 раза в сутки, дни 2 (всего 2 инфузии). |
| Винкристин , 1,4 мг/м ² в/в (максимум 2 мг), день 1. | Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4. |
| Преднизолон 40 мг/м ² внутрь, дни 1–5. | |
| Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови. | |

Бортезомиб [50].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|---------------------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Бортезомиб | 1,3 мг/м ² | 1,4,8,11 | в/в, капельно |
| Курс повторяют каждые 3 недели. | | | |

Ритуксимаб + Бендамустин (RB) [40].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--|-----------------------|--------------|-----------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Бендамустин | 90 мг/м ² | 1-2 | в/в, в течение 1-2-х часов. |
| Курс повторяется каждый 28 день (максимально до 8 циклов). | | | |

R-BAC [27, 46].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|----------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Бендамустин | 90 мг/м ² | 1-2 | в/в, в течение 1-2-х часов. |
| Цитарабин | 800 мг/м ² | 2-4 | в/в, капельно |
| Курс повторяется каждый 28 день. | | | |

R-NAD-B [23].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------|---------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Цитарабин | 1000-2000 мг/м ² | 2-3 дни | в/в, капельно |
| Бортезомиб | 1,5 мг/м ² | 2, 4 дни | в/в, капельно |
| Дексаметазон | 40 мг | 1-4 дни | в/в капельно |
| Курс повторяется каждый 22 день. | | | |

VR-CAP [41].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Бортезомиб | 1,3 мг/м ² | 1, 4, 8, 11 | п/к |

| | | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----|-------------------------------------|
| Доксорубин | 50 мг/м ² | 1 | в/в кап. (короткая инфузия 20 мин). |
| Циклофосфамид | 750 мг/м ² | 1 | в/в, капельно |
| Преднизолон | 100 мг | 1-5 | Внутрь или в/в. |
| Курс повторяется каждый 21 день. | | | |

R-GemOx.

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--|------------------------|--------------|---------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 0 или 1 | в/в, капельно |
| Гемцитабин | 1200 мг/м ² | 1 | в/в, капельно |
| Оксалиплатин | 120 мг/м ² | 2 | в/в, капельно |
| Курс повторяется каждый 28 день (максимально до 8 циклов). | | | |

Поддерживающая терапия Ритуксимабом [33].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|-----------------------|--------------|--|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 1 | 1 введение в 2 месяца, длительность 3 года |

PERC [31].

| Название препарата | Расчетная доза | Примечания | Дни введения |
|--------------------|----------------|------------|--|
| Преднизолон | 20 мг | внутрь | Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты. |
| Циклофосфамид | 50 мг | внутрь | |
| Этопозид | 50 мг | внутрь | |
| Прокарбазин | 50 мг | внутрь | |

Моноterapia Ибрутиниб [48].

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

Моноterapia Акалабрутиниб [47].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------|
| Акалабрутиниб | 200 мг в сутки внутри (2 капсулы) | Ежедневно | По 1 капс 2 раза в день. |

Моноterapia Венетоклакс [53].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|----------------|--------------|---|
| Венетоклакс | 20 – 400 мг | Ежедневно | В течении первых 5 дней по 20, мг внутри, далее с постепенным увеличением дозы (в течении 5 недель) до суточной нормы – 400 мг/сут, внутри. |

Ибрутиниб + ритуксимаб [47-49].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|---------------------------------------|--|--|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | один раз в неделю в течение 4 недель, затем 1 раз в 28 дней в течение 2 лет. | в/в, капельно |
| Ибрутиниб | 560 мг в сутки внутри (4 капсулы). | Ежедневно | Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия. |

Моноterapia Леналидомид [43, 44].

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--|----------------|--------------|------------|
| Леналидомид | 25 мг | 1-21 дни | внутри |
| Лечение возобновляется на 29 день, проводится до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия. | | | |

Леналидомид + ритуксимаб [48, 49]

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--|-----------------------|--------------|-------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 1, 8, 15, 22 | 4 еженедельных введения |
| Леналидомид | 10 мг | 1-21 дни | Внутри |
| Леналидомид** 10 мг ежедневно, до, во время и после применения ритуксимаба**, до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия. Ритуксимаб** 375 мг/м ² в/в кап. 4 еженедельных введения, после двух 28- дневных циклов леналидомида (после 8 недель приема леналидомида). | | | |

Кладрибин + ритуксимаб.

| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
|--------------------|-----------------------|--------------|--------------------------------------|
| Ритуксимаб | 375 мг/м ² | 1 день | в/в, капельно |
| Кладрибин | 0,12 мг/кг/сут | 2-6 дни | в/в, капельно за 2 часа или 24 часа. |

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:

| Возраст (лет) | Триггерный уровень Hb (г/л) |
|---------------|-----------------------------|
| <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 ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 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):

| Фармако-терапевтическая группа | МНН лекарственного средства | Способ применения | Уровень доказательности |
|--------------------------------|---|-------------------|-------------------------|
| Антинеопластические препараты | Бендамустин | Внутривенное | В |
| | Винкристин | Внутривенное | А |
| | Гемцитабин | Внутривенное | С |
| | Доксорубин | Внутривенное | А |
| | Кладрибин | Внутривенное | В |
| | Липосомальный доксорубин пегилированный | Внутривенное | С |
| | Метотрексат | Внутривенное | С |
| | Оксалиплатин | Внутривенное | С |
| | Циклофосфамид | Внутривенное | С |
| | Цисплатин | Внутривенное | С |
| | Цитарабин | Внутривенное | С |
| | Этопозид | Внутривенное | С |
| Таргетные препараты | Акалаибрутиниб | внутри | С |
| | Бортезомиб | Внутривенное | А |
| | Венетоклакс | внутри | С |
| | Ибрутиниб | внутри | С |
| | Ритуксимаб | Внутривенное | А |
| Глюкокортикостероиды | Бортезомиб | Внутривенное | А |
| | Метилпреднизолон | Внутривенное | С |
| | Дексаметазон | Внутривенное | С |
| Скачать (ссылки) | https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly | | |

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

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 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 | D |
| | Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM] | Внутривенное | A |
| | Омепразол | Внутривенное Внутрь | A |
| | Фамотидин | Внутривенное | A |
| | Амброксол | Внутрь | |
| | Амлодипин | Внутрь | B |
| | Дротаверин | Внутривенное Внутрь | |
| | Каптоприл | Внутрь | B |
| | Лизиноприл | Внутрь | B |
| | Лактулоза | Внутрь | B |
| | Спиронолактон | Внутрь | B |
| | Повидон – йод | Наружное | - |
| | Тобрамицин | Внутривенное | - |
| | Торасемид | Внутрь | - |
| | Фолиевая кислота | Внутрь | - |
| Фуросемид | Внутривенное Внутрь | A | |
| Хлоргексидин | Наружное | - | |
| Скачать (ссылки) | https://nrchd.kz/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly | | |

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 мантийно-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 МКЛ, 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 [10]. Оценка эффективности проведенной терапии необходимо проводить согласно критериям Lugano. (см. приложение 4)
- Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирирования 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:</p> <p>а) $\leq 1,5$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см;</p> <p>б) $\leq 1,0$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 –1,1см;</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</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.</p> <p>2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.</p> |
| Частичная ремиссия (ЧР): | <p>1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см 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) | <p>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.</p> <p>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.</p> |

9. Список использованной литературы

- 1) Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Исследовательский протокол лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у больных в возрасте до 65 лет. Д.А. Королева, Е.Е.Звонков и др. под ред. В.Г. Савченко 2018; с. 533-553.
- 2) Gill S. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma // Clin. Lymphoma Myeloma. Cancer Information Group, LP, 2018. Vol. 8, № 3. P. 159–165.
- 3) Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Демина Е.А. и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27.
- 4) Inambar AA, Goy A, Ayoub NM et al. Mantle cell lymphoma in the area of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents. Oncotarget 2016; 7(30): 48692-48731.
- 5) Haige Ye, Aakash Desai, Dongfeng Zeng et al. Smoldering mantle cell lymphoma. J Exp Clin Cancer Res 2017; 36:185.
- 6) Michel R Nasr, Anamarija M. Perry et al Lymph Node Pathology for Clinicians. Springer Nature Switzerland AG, 2019.
- 7) Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;
- 8) Hoster E. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell 44 lymphoma. // Blood. 2008. Vol. 111, № 2. P. 558–565.
- 9) Davids, M, von Keudell G, Portell G, et al. Revised dose ramp-up to mitigate the risk of tumor lysis syndrome when initiating venetoclax in patients with mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2018;36:3525-3527.
- 10) Воробьев В.И., Тумян Г.С. Лимфома из клеток мантии // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, Каприн А.Д. 2020. P. 17-20.
- 11) Andrew D. Zelentz, Leo I. Gordon, et al. Mantle Cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 5.2021.
- 12) Barrington SF et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Non-odgkin Lymphoma study. Blood Am Soc Hematol 2016; 127 (12): 1531–8.
- 13) Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28, № Supplement 4. P. iv62–iv71.

- 14) Hermine O. et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 388, № 10044. P. 565–575
- 15) Eskelund C.W. et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. // *Br. J. Haematol*. 2016. Vol. 175, № 3. P. 410–418.
- 16) Pott C. et al. R-CHOP/R-DHAP Compared to R-CHOP Induction Followed by High Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation Induces Higher Rates of Molecular Remission In MCL: Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 21
- 17) Kluin-Nelemans H.C. et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma 43 (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial // *J. Clin. Oncol. NLM (Medline)*, 2020. Vol. 38, № 3. P. 248–256
- 18) Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. R-DHA-Oxaliplatin before autologous stem cell transplantation prolongs PFS and OS as compared to R-DHAcarboplatin and R-DHA- cisplatin in patients with mantle cell lymphoma, a subgroup analysis of the LyMa trial [abstract]. *Blood* 2017;130 (Suppl 1):Abstract 1496.
- 19) Graf S, Stevenson P, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;
- 20) Flinn I.W. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in firstline treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study // *Blood. American Society of Hematology*, 2014. Vol. 123, № 19. P. 2944–2952.
- 21) Spurgeon S.E. et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. // *Leuk. Lymphoma*. 2011. Vol. 52, № 8. P. 1488–1494.
- 22) Weigert O. et al. High Dose Cytarabine Salvage Regimen Combined with Bortezomib Is Feasible and Highly Effective in Relapsed Mantle Cell Lymphoma. // *Blood*. 2006. Vol. 108, № 11. P. 2449–2449.
- 23) Gironella M. et al. Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin As Salvage Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma // *Blood*. 2012. Vol. 120, № 21.
- 24) Visco C. et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation // *J. Clin. Oncol*. 2013. Vol. 31, № 11. P. 1442–1449.
- 25) Trněný M. et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. // *Lancet. Oncol*. 2016. Vol. 17, № 3. P. 319–331.

- 26) Dreyling M. et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations // *Leuk. Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 59, № 8. P. 1814–1828.
- 27) Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-1844.
- 28) Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:659-667.
- 29) Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma, *Blood* 2018;132:2016-2025.
- 30) Coleman M. et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. // *Cancer*. 2008. Vol. 112, № 10. P. 2228– 2232.
- 31) Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger le cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017; 130(17):1903-1910.
- 32) Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, openlabel, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388:565-575. stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA, *Blood* 2013;121:48-53.
- 33) Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250- 1260.
- 34) Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-2693.
- 35) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive lymphoma rituximab plus hyperCVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.
- 36) Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-353.
- 37) Merryman R, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;45:858-867.

- 38) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al., Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. *Lancet*.2013 Apr 6;381(9873):1203-10.
- 39) Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 7503.
- 40) Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1449-1458.
- 41) Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992.
- 42) Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17:1418- 1423.
- 43) Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017;4:e15-e23.
- 44) Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:770-778.
- 45) Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* 2018;32:1799-1803.
- 46) Jerkeman M, Eskelund C, Hutchings M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018(3):e109-e116.
- 47) Tam C, Anderson M, Pott C, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl Med* 2018;378:1211-1223.

- 48) Davids M, Roberts A, Seymour J, et al, Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed refractory non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017s;35:826-833.

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.