

Клинические рекомендации

Лимфома из клеток мантии

Клинические рекомендации

В.И. Воробьев¹, Г.С. Тумян^{2,3}, Н.А. Фалалеева⁴, В.В. Птушкин¹, Е.А. Османов^{3,5}, И.В. Поддубная², В.В. Байков⁶, А.М. Ковригина^{7,8}, А.А. Невольских⁴, С.А. Иванов⁴, Ж.В. Хайлова⁴, Т.Г. Геворкян³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷Академия постдипломного образования ФМБА России, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии, клинические рекомендации.

Для цитирования: Лимфома из клеток мантии. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 6–23. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200377

Guidelines

Mantle cell lymphoma

Clinical recommendations

Vladimir I. Vorob'ev¹, Gaiane S. Tumian^{2,3}, Natalia A. Falaleeva⁴, Vadim V. Ptushkin¹, Evgenii A. Osmanov^{3,5}, Irina V. Poddubnaya², Vadim V. Baikov⁶, Alla M. Kovrigina^{7,8}, Aleksei A. Nevol'skikh⁴, Sergei A. Ivanov⁴, Zhanna V. Khailova⁴, Tigran G. Gevorkian³

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁷Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia;

⁸National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Key words: mantle cell lymphoma, clinical guidelines.

For citation: Mantle cell lymphoma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 6–23.

DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200377

Международная классификация болезней 10-го пересмотра: C83.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: KP136/1

Профессиональные ассоциации:

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

Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация

2. Диагностика

3. Лечение

4. Реабилитация

5. Профилактика

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
 Критерии оценки качества медицинской помощи
 Литература
 Приложение А1. Состав рабочей группы
 Приложение А2. Методология разработки клинических

рекомендаций
 Приложение А3. Связанные документы
 Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
 Приложение В. Информация для пациентов
 Приложение Г. Клиническая оценка общего состояния пациента

Список сокращений

MIP1 (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) – международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии
 P-поддержка – поддерживающая терапия ритуксимабом*
 АллоТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга
 АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 БСВ – бессобытийная выживаемость
 В/в – внутривенно
 ИФТ – иммунофенотипирование

КТ – компьютерная томография
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 ЛКМ – лимфома из клеток мантии
 ЛУ – лимфатический узел
 ОБ – общая выживаемость
 П/к – подкожно
 ПР – полная ремиссия
 ПХТ – полихимиотерапия
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 УДД – уровень достоверности доказательства

УЗИ – ультразвуковое исследование
 УУР – уровень убедительности рекомендаций
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧР – частичная ремиссия
 * – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
 # – препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

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

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудение на 10% массы тела за последние 6 мес.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200378>

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лимфома из клеток мантии – ЛКМ (синоним: мантийно-клеточная лимфома) – это зрелоклеточная В-клеточная лимфома из мелких и среднего размера лимфоидных клеток с неправильным контуром ядер. В более чем 95% случаев выявляется транслокация t(11;14) с участием гена *CCND1*. Большинство случаев ЛКМ характеризует агрессивное течение, но описаны и индолентные варианты [1].

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

Главным (первичным) онкогенным событием в патогенезе ЛКМ считается транслокация t(11;14) (q13;q32). Ген *CCND1*, находящийся в локусе 13 длинного плеча хромосомы 11, переносится в область энхансера конституционально гиперэкспрессированных в В-лимфоцитах генов IgVH [2, 3]. В результате развивается гиперэкспрессия белка-регулятора клеточного цикла циклина D1. Установление факта избыточной экспрессии циклина D1 является одним из основных иммунологических маркеров ЛКМ. Анализ точек разрыва в 11q13 и 14q32 показал, что транслокация происходит во время первичной перестройки генов иммуноглобулинов в костномозговой клетке-предшественнице В-лимфоцита между одним из D- и J-сегментов генов иммуноглобулинов. Около 50% перестроек в 11q13 происходят в регионе, обозначенном как главный кластер транслокации. Оптимальным способом определения t(11;14)(q13;q32) является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH): частота выявления транслокации этим методом при ЛКМ достигает 99% [4]. Партнером для гена, кодирующего циклин D1, могут стать и локусы легких цепей иммуноглобулинов: t(2;11)(p11;q13) и t(11;22)(q13;q11). Вариантные транслокации встречаются менее чем в 1% случаев ЛКМ. Циклин D1 в комплексе с циклинзависимыми киназами 4 и 6 (CDK4/6) является регулятором перехода клеток из G1 в S-фазу клеточного цикла. Активный комплекс циклин D1/CDK4(6) фосфорилирует ретинобластомный протеин, белок-блокатор транскрипционного фактора E2F. Комплекс циклин D1/CDK4 имеет и киназа-независимые функции, связываясь, в частности, с белком-блокатором клеточного цикла p27kip, который, в свою очередь, титрует из ядра комплекс циклина E/CDK2. Это дополнительно способствует ускоре-

нию клеточного цикла. При ЛКМ циклинзависимые киназы CDK4 и CDK6, необходимые для реализации циклина D1a, часто гиперэкспрессированы. В случае CDK4 это достигается за счет амплификации гена CDK4, а в случае CDK6 отмечается снижение экспрессии микроРНК-29. Это ведет к стабилизации транскрипта CDK6 и способствует гиперэкспрессии белка, что ассоциируется с более короткой выживаемостью пациентов. В цитоплазме циклин D1 полиубиквитинируется через E3 лигазу SKp1-Cul1-F (SCF; FBX4- α B Crystallin) и деградируется через протеасому. Мутации T268A и мутации в E3 убиквитино-лигазном комплексе увеличивают ядерную экспрессию циклина D1. Несмотря на отсутствие описаний таких мутаций при ЛКМ, PI3K/Акт-зависимое ингибирование GSK3 β имеет схожий эффект и создает вклад в дисрегуляцию циклина D1 при ЛКМ [5].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛКМ составляет около 3–10% всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом [6]. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 тыс. населения, причем у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 на 100 тыс. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, мужчины : женщины >2:1). В США ежегодно заболевают от 5 тыс. до 6 тыс. человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в Российской Федерации ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев.

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

C83.1 – лимфома клеток мантии.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛКМ может классифицироваться по стадиям и по группам прогноза.

Существует условное разделение в зависимости от вариантов течения ЛКМ: агрессивное и индолентное. Для опухо-

Таблица 1. Стадирование ЛКМ по Ann Arbor
Table 1. The Ann Arbor staging for mantle cell lymphomas (MCL)

Стадия I	Вовлечение одной группы ЛУ – I или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани – I E
Стадия II	Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы – II или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани с вовлечением ≥ 1 группы ЛУ по ту же сторону диафрагмы – II E
Стадия III	Вовлечение групп ЛУ по обе стороны диафрагмы с/без локализованного поражения экстралимфатического органа или ткани – III E, селезенки – III S или того и другого – III S + E
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ
Примечание. ЛУ – лимфатический узел.	

ли с индолентным течением характерны наличие лимфатического лейкоцитоза в крови, спленомегалия в отсутствие лимфаденопатии, невысокая опухолевая нагрузка, низкий уровень пролиферативной активности (Ki67<10%). Указанное разделение имеет значение при планировании программы лечения.

Стадирование

Для стадирования ЛКМ используется модифицированная классификация по стадиям Ann Arbor (табл. 1), как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопролиферативных заболеваний [1, 2].

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200379>

2. Диагностика

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

Критерии установления диагноза: диагноз ЛКМ устанавливаются на основании патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала с применением иммуногистохимических методов.

2.1. Жалобы и анамнез

• Всем пациентам с подозрением на ЛКМ, а также всем пациентам с верифицированной ЛКМ при каждом приеме **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. При сборе анамнеза заболевания и семейного анамнеза выяснять следующее: установление предшествующих развитию заболевания факторов – бактериальная или вирусная инфекция, стресс, сопутствующие заболевания, пересадка органов в анамнезе; семейный анамнез – болезни системы кроветворения у кровных родственников.

2.2. Физикальное обследование

• Всем пациентам с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуются** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG (см. при-

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

В 90% случаев диагноз устанавливается в III или IV стадии с присутствием лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии и поражения костного мозга [7, 8].

Часто имеются В-симптомы – лихорадка (гипертермия), ночные поты, потеря массы тела более 10% за последние полгода. Спленомегалия наблюдается более чем у 50% пациентов. Часто выявляется лейкоцитоз с наличием клеток ЛКМ в крови. Наиболее распространенной экстранодальной локализацией при ЛКМ является поражение желудочно-кишечного тракта: лимфоматозные полипы толстой кишки или желудка. Следует помнить, что даже при отсутствии явных полипов или видимых изменений слизистой оболочки при гистологическом исследовании биоптатов могут выявляться участки опухолевой инфильтрации. Может наблюдаться также поражение мочеполовой системы, легких и мягких тканей, в том числе мягких тканей головы и шеи, периорбитальных тканей глаза. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) редко диагностируется в дебюте и может развиваться у пациентов с ЛКМ в рецидиве или прогрессировании заболевания. Также у небольшой части пациентов, особенно с бластоидным вариантом ЛКМ, встречаются изолированные ЦНС-рецидивы после первоначально успешного лечения. Частота возникновения ЦНС-рецидивов увеличилась в последнее время в связи с появлением более эффективной системной терапии и увеличением продолжительности жизни пациентов с ЛКМ [9–11].

ложение Г), а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Следует обращать внимание на такие факторы: гипертермия, снижение массы тела и симптомы интоксикации, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, врожденные аномалии.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование, перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнить развернутый общий (клинический) анализ крови для верификации диагноза, уточнения активности заболевания, оценки состояния пациента и выработки адекватной терапевтической тактики [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; обязательны оптический подсчет количества тромбоцитов (по Фонию), исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов по мазку; скорости оседания эритроцитов.

• У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование **рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического для оценки функционального состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарий. Включает обязательное определение следующих параметров: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, аль-

бумин, общий и прямой билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, натрий, калий, хлориды, общий кальций.

• У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа мочи для выявления сопутствующей патологии и выработки адекватной терапевтической тактики [2–5].

УУР С (УДД 5).

• У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование **рекомендуется** выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) для оценки функционального состояния тромбоцитов и свертывающей системы [2, 3].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Коагулограмма должна включать определение следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время.

• Всем пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на ВИЧ-1 для уточнения необходимости проведения антиретровирусной терапии [2].

УУР С (УДД 5).

• Всем пациентам с ЛКМ перед проведением терапии 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнение развернутого вирусологического обследования для выявления маркеров вируса гепатита В с целью уточнения риска и, в случае необходимости, профилактики реактивации вирусного гепатита, которое должно включать:

- определение антигена вируса гепатита В в крови;
- определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;
- определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови;
- определение ДНК вируса гепатита В в крови методом полимеразной цепной реакции, качественное исследование (только при положительных тестах HBsAg и/или HBcAg) [2].

УУР С (УДД 5).

• Всем пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** выполнить определение Core-антигена вируса гепатита С в крови с целью уточнения риска и, в случае необходимости, профилактики реактивации вирусного гепатита [2].

УУР С (УДД 5).

• Всем пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [2].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии при клинических или лабораторных признаках гемолиза **рекомендуется** выполнение прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения причины гемолиза [2].

УУР С (УДД 5).

• Всем пациентам с ЛКМ с лимфоцитозом в общем анализе крови или в миелограмме (независимо от числа лейкоцитов) **рекомендуется** исследование биологического материала (периферической крови или костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии для уточнения распространенности заболевания и определения стратегии лечения [3–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Выполнение иммунофенотипирования (ИФТ) обязательно при наличии лимфоцитоза в общем анализе крови (независимо от числа лейкоцитов) или в миелограмме, а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях. Выполнение ИФТ позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента.

Выполнение ИФТ клеток костного мозга позволяет выявить поражение даже в случае отсутствия убедительных признаков морфологического поражения по данным миелограммы. Минимальная ИФТ-панель должна включать CD3, CD19, CD20, CD10, CD5, CD23, Ig-κ, Ig-λ. Дополнительно при возможности полезно оценить CD200. Экспрессию циклина D1 можно изучить только при иммуногистохимическом анализе трепанобиоптата костного мозга.

Материалом для ИФТ могут служить клетки крови, костного мозга, выотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, ЛУ и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции ЛУ.

• Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнить получение гистологического препарата костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки объема поражения костного мозга и состояния остальных ростков кроветворения [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет патолого-анатомическое исследование трепанобиоптата. Отсутствие морфологических признаков поражения костного мозга не исключает наличие минимального поражения костного мозга, что выявляется с помощью метода полимеразной цепной реакции.

• Пациентам с ЛКМ при бластоидном варианте ± гиперлейкоцитоз, общемозговая симптоматика при первичном обследовании **рекомендуется** выполнение спинномозговой пункции, цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости и/или исследование биологического материала (спинномозговой жидкости) методом проточной цитофлуориметрии для исключения нейролейкемии [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Профилактическое введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал – на усмотрение лечащего врача.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Всем пациентам с ЛКМ для подтверждения диагноза перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** обязательное выполнение биопсии ЛУ или другого очага поражения [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Диагноз лимфомы устанавливают только на основании морфологического исследования биоптата. Морфологическое исследование проводится с помощью гистологического и иммуногистохимического методов. В части случаев необходимо проведение цитологического, молекулярно-биологических и генетических тестов. Одно цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков ЛУ или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью «тислотетной» (core) биопсии.

• Пациентам с ЛКМ при наличии клинических признаков опухолевого поражения головного мозга (очаговая симптоматика, общемозговая симптоматика) **рекомендуется** перед спинномозговой пункцией выполнить магнитно-

резонансную томографию головного мозга с контрастированием для выявления или исключения опухолевого поражения головного мозга [2–5].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании **рекомендуется** выполнение колоноскопии с обязательными биопсиями слизистой оболочки толстой кишки, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения органа («слепые» биопсии), для исключения опухолевого поражения толстой кишки [2–5].

УУР С (УДД 5).

• Всем пациентам с ЛКМ перед началом терапии 1-й или последующих линий **рекомендуется** выполнение электрокардиографии для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы [2, 3].

УУР С (УДД 5).

• Всем пациентам с ЛКМ перед началом терапии, после ее завершения, а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение компьютерной томографии (КТ) шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике [2–5].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с ЛКМ перед началом терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии (если имелось поражение ЛУ области средостения и/или легочной ткани), а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания, при наличии противопоказаний к КТ **рекомендуется** выполнить рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии [2–5].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с ЛКМ перед началом терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии (если имелось поражение ЛУ области средостения и/или легочной ткани), а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания, при наличии противопоказаний к КТ **рекомендуется** выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) ЛУ и внутренних органов для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии [2–5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. При УЗИ необходимо оценить периферические ЛУ, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза.

• Пациентам с ЛКМ при оценке ремиссии **рекомендуется** выполнение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (18F-фтордезоксиглюкозой) при сохранении остаточных образований после завершения высокодозной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) с целью решения вопроса о проведении лучевой терапии [6, 12, 13].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Роль ПЭТ недостаточно определена из-за большой вероятности получения ложноотрицательных результатов у пациентов с ЛКМ. Это связано с тем, что уровень пролиферативной активности опухолевых клеток в значительной части случаев близок к нормальному и повышенного накопления радиофармпрепарата не происходит. Исходная чувствительность метода достигает только 67%, особенно много ложноотрицательных результатов при вовлечении желудочно-кишечного тракта.

2.5. Иные диагностические исследования

• Всем пациентам с ЛКМ для подтверждения диагноза перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** обязательное выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала ЛУ или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов [2–5, 14].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Обязательно определение экспрессии следующих антигенов: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, BCL6, BCL2, CyclinD1 и Ki67. При возможности необходимо также определять SOX11, TP53 и LEF1 (для выделения индолентных и агрессивных форм и дифференциальной диагностики хронического лимфолейкоза соответственно).

• Пациентам с ЛКМ перед проведением 1-й и последующих линий противоопухолевой терапии **рекомендуется** осмотр (консультация) врачей – кардиолога, эндокринолога, невролога, инфекциониста и других специалистов в зависимости от сопутствующей патологии [2].

УУР С (УДД 5).

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200380>

3. Лечение

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

Основу современного лечения ЛКМ составляет иммунохимиотерапия с последующей консолидацией и/или поддерживающей терапией (табл. 2) [3–5].

Особенностью заболевания является рецидивирующее течение, несмотря на разные режимы терапии. Применение (R)СНОР-подобных курсов эффективно только в достижении общего ответа: полные ремиссии (ПР) достигаются в 1/3 случаев, а медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составляет 16–20 мес [7–9].

Основными тенденциями в терапии ЛКМ за последние десятилетия являются:

1) интенсификация индукционной терапии высокими дозами цитарабина* (3 курса по 12 г/м² на курс) для пациентов моложе 60 лет [10];

2) широкое распространение аутоТГСК в качестве консолидации 1-й ремиссии у пациентов моложе 60–65 лет [11, 15, 16];

3) применение комбинаций средних доз цитарабина* с бендамустином*, препаратами соединениями платины [17, 18];

4) постепенное исключение из протоколов интенсивной терапии высоких доз метотрексата*, в первую очередь из-

за отсутствия убедительных данных о его эффективности и высокой токсичности у пациентов старшей возрастной группы [19];

5) замена #винкристина* на бортезомиб* в СНОР-подобном режиме для пациентов старше 60–65 лет [20];

6) использование поддерживающей терапии моноклональными антителами после аутоТГСК и среднедозной индукционной терапии (R-СНОР) [21, 22];

7) внедрение ингибиторов тирозинкиназы Брутона (АТХ-группа – ингибиторы протеинкиназ) и иммуномодуляторов (АТХ-группа – прочие иммунодепрессанты) в клиническую практику [23, 24].

Основываясь на результатах разных исследований, использование моноклональных антител, высокодозной индукционной терапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (аутоТГСК) превратилось в наиболее эффективный способ достижения ПР, длительной БСВ и общей выживаемости (ОВ) у пациентов моложе 65 лет [11, 15, 16].

Введение высоких доз цитарабина* в схемы индукционной терапии позволяет достигать общего ответа в 90–95%, а ПР – не менее чем в 1/2 случаев. Целью высокодозной консолидации с поддержкой аутоТГСК является достижение молекулярной ремиссии, что коррелирует с более длительной безрецидивной выживаемостью. Плато на кривой БСВ не регистрируется, но около 1/2 пациентов после высокодозной терапии переживают 10-летний рубеж [25].

Использование высоких доз цитарабина* и метотрексата* сопряжено с развитием гематологической токсичности 4-й степени, высоким риском тяжелых инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности. Медиана возраста пациентов с ЛКМ, которым предполагается проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), колеблется от 50 до 60 лет, что приводит к невыполнению высокодозной ПХТ в полном объеме у 30–50% пациентов. В результате редукции объема терапии у меньшего числа пациентов достигаются ПР, укорачивается БСВ и ОВ.

Снижение дозы цитарабина* в индукционной ПХТ с 12 до 4 г/м² ведет к уменьшению сроков медианы БСВ с 5 до 3 лет, хотя ПР достигаются в 89 и 84% случаев, соответственно. Это подталкивает на поиск оптимальной по переносимости и эффективности индукционной ПХТ у пациентов с сопутствующей патологией в возрасте 55–65 лет. Альтернативой высоким дозам цитарабина* и метотрексата* могут быть курсы ПХТ, включающие средние дозы цитарабина* с цисплатином* (R-DHAP), бендамустином* (R-BAC) и/или бортезомибом* (R-HAD+B); комбинации *гемицитабина* и *оксалиплатина*. Их высокая эффективность продемонстрирована не только в терапии рецидивов и резистентных форм, но и у первичных пациентов [8, 19, 26].

Медиана возраста пациентов с ЛКМ колеблется около 65 лет, что ограничивает проведение интенсивной терапии не менее чем в 1/2 случаев. Постоянный поиск новых схем иммунополихимиотерапии не позволяет выделить «золотой стандарт», однако любая интенсификация сопряжена с токсичностью. Например, добавление средних доз цитарабина* к схеме ритуксимаб*-бендамустин* (R-BAC) позволяет значительно улучшить результаты индукционной терапии, но только у соматически сохраненных пациентов в возрасте до 75 лет. При невозможности применения среднедозных режимов терапии (R-CHOP или R-B) у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом возможно использование *кладрибина с ритуксимабом* или метронуомной терапии, такой как R-PEPC. В ряде случаев возможно использование лучевой терапии, особенно

при I–II стадиях заболевания. Неудовлетворительные результаты среднедозной терапии подталкивают к активному внедрению в клиническую практику новых таргетных препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), механизм действия которых направлен на блокирование передачи сигнала от B-клеточного рецептора к ядру клетки [23].

Высокая токсичность флударабина*, связанная в первую очередь с развитием гипоплазии и аплазии костномозгового кроветворения, привела к исключению данного препарата из терапии 1-й линии как у молодых пациентов, так и у пациентов старшей возрастной группы.

Важной особенностью терапии ЛКМ являются медленное достижение ответа и, как следствие, необходимость в проведении от 6 до 8 курсов индукционной терапии. Таким образом, выбор терапии в первую очередь зависит от возраста пациента и его соматического статуса.

3.1. Локальные (I–II) стадии

• Пациентам с верифицированной ЛКМ I–II стадии и бессимптомным индолентным течением **рекомендуется** использование тактики watch and wait – «наблюдай и жди» [3–5].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с верифицированной ЛКМ с I–II стадией без массивного вовлечения ЛУ и факторов риска в качестве терапии 1-й линии возможно применение 4–6 курсов ПХТ по схеме R-CHOP и локальной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 30 Гр при достижении ПР или 36–40 Гр – при частичном ответе [5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. С появлением высокочувствительных методов диагностики I–II стадия у пациентов с ЛКМ устанавливается исключительно редко (в 1–3% случаев). Стандартная терапия не разработана. При применении комбинированного химиолучевого лечения ремиссии достигаются у 95% пациентов.

• Пациентам с верифицированной ЛКМ с I–II стадией моложе 60 лет при массивном вовлечении ЛУ и/или при наличии факторов неблагоприятного прогноза (см. раздел 6.1) **рекомендовано** проводить индукционную терапию по принципам лечения распространенных стадий [4, 5].

УУР С (УДД 5).

3.2. Пациенты моложе 65 лет с сохранным соматическим статусом, являющиеся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК

3.2.1. Первая линия терапии

• Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности, **являющимся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК, рекомендуется** проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина* [27].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Принимая во внимание медиану возраста пациентов старше 50 лет, необходимость в проведении 6–8 циклов терапии длительностью 21–28 дней, высокодозные режимы чередуются (альтернируются) с CHOP-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA [10, 28, 29], R-Maxi-CHOP/R-HD-AraC [30, 31] (см. приложение А3). При высоком риске развития синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более 50,0×10⁹/л, возможно исключение из первого курса терапии ритуксимаба* или проведение предфазы циклофосфамидом* и дексаметазоном*. Ряд европейских исследователей придерживаются схем индукционной терапии, включающих средние дозы цитарабина* в комбинации с цисплатином* (R-CHOP/R-DHAP) [32]. Однако снижение дозы в индукционной терапии нивелируется добавлением цитарабина* к тотальному облучению тела во время предтрансплантационного кондиционирования.

• Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности, **являющимся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК, рекомендуется** при достижении частичной ремиссии (ЧР) или ПР проведение аутоТГСК в данном алгоритме:

Таблица 2. Терапия пациентов с ЛКМ в зависимости от возраста и соматического статуса (см. приложение А3)
Table 2. Therapy for patients with MCL depending on the age and somatic status (see application A3)

	<60–65 лет, кандидаты для высокодозной химиотерапии и аутоТГСК	>60–65 лет, не кандидаты для высокодозной химиотерапии аутоТГСК
1-я линия терапии	1. Интенсивная индукция: R-(Maxi)CHOP/R-HD-AraC R-HyperCVAD/R-HMA R-CHOP/R-DHAP 2. Консолидация: аутоТГСК 3. ±R-поддержка 375 мг/м ² 1 раз в 2–3 мес 2–3 года (всего 12 введений)	1. Среднедозная индукция: R-BAC, R-B R-CHOP, R-CVP VR-CAP *Кладрибин+R или PEPC при тяжелом соматическом статусе Клинические исследования 2. R-поддержка 375 мг/м ² 1 раз в 2–3 мес 2–3 года (всего 12 введений)
Рецидив/прогрессия	R-BAC R-HAD±B (AraC 1–2 г/м ² × 4 ± бортезомиб*) Ибрутиниб* АллоТКМ (при достижении ответа) АутоТГСК (при отсутствии на более раннем этапе и достижении ответа) R-B (после R-CHOP) Бортезомиб* (лучше в комбинации) Клинические исследования R-PEPC Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве)	R-HAD±B (AraC 1 г/м ² × 4 бортезомиб) R-B, R-BAC (после CHOP) Ибрутиниб* Бортезомиб* ± ритуксимаб* R-PEPC Клинические исследования Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве)

- сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток (получение костномозговой взвеси или цитаферез гемопоэтических клеток) с очисткой трансплантата in vivo от возможной контаминации CD20+ клетками ритуксимабом;
- проведение режима кондиционирования режимом по выбору трансплантационного центра;
- аутоТГСК [11, 15, 16, 27].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. В качестве кондиционирования при ЛКМ используется тотальное облучение тела в дозе 12–14 Гр со снижением дозы над легкими до 8 Гр в комбинации с цитостатическими препаратами (циклофосфамид*, этопозид*, мелфалан*, цитарабин*) или высокодозные схемы ПХТ.

Рандомизированных исследований различных режимов кондиционирования не существует. При анализе регистра Европейского общества трансплантации костного мозга преимущество тотального облучения тела продемонстрировано только у пациентов с ЧР заболевания. При достижении ПР лучшей эффективностью и безопасностью обладает кондиционирование по схеме BEAM±R. В реальной клинической практике в России тотальное облучение тела на сегодняшний день практически не используется. В связи с нерегулярностью поставок кармустина* в режиме кондиционирования возможно использование ломустина* или бендамустина* 140–200 мг/м² однократно.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности после проведения **высокодозной терапии и аутоТГСК** рекомендуется проведение поддерживающей терапии ритуксимабом* 375 мг/м² внутривенно (в/в) 1 раз в 2 мес в течение 3 лет [33].

УУР В (УДД 2).

Комментарии. В рандомизированном исследовании S. Le Gouill и соавт. в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом* с началом через 3 мес после аутоТГСК, отмечено статистически достоверное улучшение БСВ и ОВ по сравнению с пациентами без поддерживающей терапии.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности после проведения **высокодозной терапии и аутоТГСК** рекомендуются проведение контрольных обследований – КТ, при необходимости – УЗИ, а также контроль минимальной остаточной болезни в периферической крови и костном мозге [4, 5, 34, 35].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Эндоскопические методы исследования, особенно фиброколоноскопия, целесообразно выполнять у пациентов с вовлечением желудочно-кишечного тракта 1 раз в 6 мес. Большинство рецидивов возникает в течение первых 3 лет после аутоТГСК. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится не менее 5 лет с интервалом 3–6 мес.

- Пациентам моложе 65 лет с верифицированной ЛКМ с бластоидным вариантом заболевания, гиперлейкоцитозом и/или при наличии симптомов вовлечения ЦНС **рекомендуется** профилактика нейролейкемии – спинномозговые пункции с введением стандартного набора препаратов в спинномозговой канал в соответствии с рекомендациями для агрессивных В-клеточных нефолликулярных лимфом с высоким риском поражения ЦНС [3, 36].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам моложе 65 лет с ЛКМ с бластоидным вариантом, сочетающимся с высоким риском по шкале MIPiB и гиперлейкоцитозом более 40–50×10⁹/л, которые рассцениваются как пациенты крайне высокого риска, после выполнения интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК **рекомендуется** консультация в трансплантологическом центре с целью рассмотрения возможности выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) в 1-й ремиссии болезни («тандемной» трансплантации) [37].

УУР С (УДД 4).

3.2.2. Терапия рецидивов

Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии.

- Пациентам с рецидивом ЛКМ **рекомендуется один из следующих терапевтических подходов (описание режимов – см. приложение А3) [38]:**

- высокие/средние дозы цитарабина* + бортезомиб* (R-HAD-B) у пациентов, получавших в качестве 1-й линии терапии только CHOP-подобные или флударабин*-содержащие схемы [39];
- платиносодержащие курсы терапии (R-GemOx, R-GIFOX) у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТГСК [40–42];
- комбинации бендамустина* с ритуксимабом* (BR) и/или цитарабином* (R-BAC) или бортезомибом* у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТГСК [17, 18, 43];
- ибрутиниб* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом* [44–47];
- леналидомид* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом* [48, 49].

УУР С (УДД 4).

- Пациентам с рецидивом ЛКМ после длительной (более 3 лет) ремиссии, ранее не получавшим высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, в случае ответа на терапию 2-й линии **рекомендуется консолидация высокодозной химиотерапией с аутоТГСК [38].**

УУР С (УДД 5).

- Пациентам **моложе 60 лет с рецидивом ЛКМ** рекомендуется консультация в трансплантологическом центре относительно возможности выполнения аллоТКМ и, в случае наличия возможности (отсутствие противопоказаний, наличие подходящего донора, химиочувствительный рецидив), – выполнение аллоТКМ с немиелоаблативным режимом кондиционирования [50].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. АллоТКМ является единственным методом, позволяющим вылечить пациента с ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента, а также наличием донора. Длительная ОВ после аллоТКМ достигает 40–50%. Ранние рецидивы после интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК фактически некурабельны. Выполнение аллоТКМ в этой группе пациентов не позволяет достигнуть ремиссии, в первую очередь из-за отсутствия достаточного времени для развития реакции трансплантата против опухоли. Возможно, эффект будет достигнут после включения в схемы противорецидивной терапии новых препаратов, например ибрутиниба.

3.3. Распространенные стадии у пациентов старше 65 лет и пациентов, не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии

3.3.1. Первая линия терапии

Целью терапии в этой группе являются достижение ремиссии и ее поддержание нехимиотерапевтическими агентами. Выбор тактики в первую очередь определяется соматическим статусом пациента, наличием сопутствующей патологии и признаков почечной недостаточности. Проводится 6–8 курсов индукционной ПХТ с последующей поддержкой ритуксимабом*. В ряде случаев у соматически сохраненных пациентов в возрасте до 70 лет возможно выполнение аутоТГСК (режим кондиционирования BEAM-R) [51].

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет в удовлетворительном соматическом состоянии, однако **не являющимся кандидатами для проведения интенсивной терапии, рекомендовано** проведение одного из следующих режимов терапии (на выбор лечащего врача, описание режимов – см. приложение А3):

 - бендамустинсодержащие режимы R-B, R-BAC, RiBVD [17, 18, 52, 53];
 - R-CHOP [20];
 - VR-CAP [54].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. В проспективном рандомизированном исследовании эффективность режима R-B оказалась выше R-CHOP при более благоприятном профиле токсичности: медиана беспрогрессивной выживаемости составила

35,4 мес против 22,1 мес соответственно. Однако при более длительном наблюдении эффективность обоих режимов оказалась схожей. Применение флударабина в 1-й линии терапии нецелесообразно из-за высокой токсичности. К более интенсивным вариантам индукции можно отнести схему R-BAC (ритуксимаб* 375 мг/м² в 0 или 1-й дни, бендамустин* 70 мг/м² в 1–2-й дни и цитарабин* 500 мг/м² в 1–3-й дни 1 раз в день). Применение более интенсивных режимов терапии сопряжено с высокой токсичностью и невыполнимостью плана терапии, что негативно сказывается на возможности достижения ЧР и ПР. Другим, довольно интенсивно применяемым во Франции режимом терапии является комбинация RiBVD – ритуксимаб* 375 мг/м² в 1-й день, бендамустин* 90 мг/м² в 1–2-й дни, бортезомиб* 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни и дексаметазон* 40 мг во 2-й день однократно, 6 28-дневных циклов. Частота достижения ПР составляет 75%, а беспрогрессивная выживаемость достигает 70% в течение 2 лет. Схема VR-SAR, подразумевающая включение бортезомиба* в дозе 1,3 мг/м² подкожно (п/к) в 1, 4, 8 и 11-й дни в режим R-SHOR (с исключением *винкристина*), продемонстрировала улучшение не только БСВ, но ОВ с умеренным увеличением токсичности и обратимыми эпизодами полинейропатии.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет с тяжелой сопутствующей патологией **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов терапии (на выбор лечащего врача; описание режимов – см. приложение А3):
 - R-CVP [20, 52];
 - #кладрибин 0,12 мг/кг в 2–6-й дни + ритуксимаб* 375 мг/м² в/в в 1-й день, цикл 28 дней [55].

УУР С (УДД 4).

Комментарий. Менее интенсивные схемы для пациентов с наличием тяжелой сопутствующей патологии: R-CVP, комбинация аналогов тимуринов (*кладрибин) с ритуксимабом*, метронимная терапия R-PEPC. Возможно участие в клинических исследованиях 1-й линии терапии, так как применение новых малотоксичных таргетных препаратов позволит, по всей видимости, увеличить ОВ в этой группе пациентов.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет и не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии в случае достижения ремиссии после 1-й линии лечения **рекомендуется** поддерживающая терапия ритуксимабом* каждые 2 мес в дозе 375 мг/м² в течение 2 лет или до прогрессирования болезни [56].

УУР А (УДД 2).

- Пациентам старше 65 лет с верифицированной ЛКМ с бластоидным вариантом заболевания, гиперлейкоцитозом и/или при наличии симптомов вовлечения ЦНС **рекомендуется** профилактика нейролейкемии – спинномозговые пункции с введением стандартного набора препаратов в спинномозговой канал в соответствии с рекомендациями для агрессивных В-клеточных нефолликулярных лимфом с высоким риском поражения ЦНС [3, 36].

УУР С (УДД 5).

3.3.2. Терапия рецидивов

- Пациентам старше 65 лет с верифицированной ЛКМ и не являющимся кандидатами для проведения интенсивной терапии при рецидиве **рекомендовано** применение одного из следующих терапевтических подходов (в зависимости от предшествующей терапии и состояния/коморбидности пациента, по решению лечащего врача; описание режимов – см. приложение А3):
 - платиносодержащие курсы терапии (R-GemOx, R-GIFOX) [40, 41];
 - комбинации бендамустина* с ритуксимабом* и/или цитарабином* или бортезомибом* у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТГСК [17, 43];
 - #кладрибин + ритуксимаб* (если не применялся в 1-й линии) [57];
 - ибрутиниб* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом* [44–47];
 - леналидомид* в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом* [48, 49];
 - PEPC [58].

УУР С (УДД 4).

Комментарий. При развитии раннего рецидива наибольшей эффективностью обладает ибрутиниб*.

3.4. Сопроводительная терапия

- Пациентам с ЛКМ, получающим эметогенную терапию, **рекомендуется** профилактика тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями [59].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухоли согласно существующим профильным рекомендациям [60].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с ЛКМ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии осуществлять согласно существующим профильным рекомендациям [61, 62].

УУР С (УДД 5).

Обезболивание

- Пациентам с ЛКМ при возникновении острого или хронического болевого синдрома рекомендуется уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям – с применением опиоидных анальгетиков и психолептических лекарственных препаратов с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [63, 64].

УУР С (УДД 5).

Диетотерапия – не применяется.

3.5. Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ЛКМ в середине (после 2–3-го цикла химиотерапии) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т.д.) **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 6.2 данных рекомендаций) [2, 65].

УУР С (УДД 5).

Комментарий. Дополнительное обследование в процессе индукционного курса для оценки эффекта терапии проводится при наличии показаний – подозрении на недостаточную эффективность.

УУР С (УДД 5).

Комментарий. Реабилитация пациентов с ЛКМ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациен-

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200381>

4. Реабилитация

- Всем пациентам с ЛКМ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация [66].

та к нормальной жизни. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

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

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200382>

5. Профилактика

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

- Всем пациентам с ЛКМ на протяжении всей жизни пациента – как в период лечения, так и вне лечения – **рекомендуется** соблюдать предписания врача-гематолога по лечению, избегать провоцирующих заболевание факто-

ров, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения, планировать беременность [3, 38].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Диспансерное наблюдение врачом-гематологом или врачом-онкологом осуществляется в период лечения и после достижения ремиссии лимфомы.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200383>

Организация оказания медицинской помощи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ЛКМ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ЛКМ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписыва-

ется участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

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

Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине рисков осложнений, сопряженных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.

2. Обследование пациента, в том числе включающее биопсию и инвазивные вмешательства в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (не обязательна госпитализация в гематологический стационар).

2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокая анемия, геморрагический синдром, нейтропения).

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

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса терапии.
2. Завершение обследования.
3. Достижение ожидаемого эффекта от лечения.
4. В случаях, когда по решению врачебной комиссии пребывание пациента в стационаре не показано в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

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

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200384>

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1. Определение групп прогноза

Клинической системой прогноза ЛКМ является международный прогностический индекс ЛКМ (MIPi). Его модификациями являются упрощенный индекс – sMIPi (табл. 3) или комбинированные индексы, учитывающие дополнительно количество клеток, экспрессирующих Ki-67 – MIPi-c и MIPi_b [67].

Низкий риск по шкале MIPi – 5-летняя ОВ составляет 60%. Промежуточный риск по шкале MIPi – медиана ОВ составляет 51 мес. Высокий риск по шкале MIPi – медиана ОВ составляет 29 мес.

Каждый прогностический фактор оценивается от 0 до 3 баллов, которые потом суммируются (максимально 11 баллов). Пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов, относятся к группе низкого риска; 4–5 баллов – к группе промежуточного риска; 6–11 баллов – к группе высокого риска. Влияние концентрации ЛДГ оценивалось путем деления концентрации ЛДГ сыворотки пациента на значение верхней нормы лаборатории (например, у пациента концентрация ЛДГ на момент установления диагноза 390 Е/л, а лабораторные нормы составляют 250–480 Е/л; тогда проводится деление 390/480=0,81, что соответствует 1 баллу).

Расчет комбинированного биологического варианта международного прогностического индекса ЛКМ MIPi_b [68]:

$$MIPi_b = 0,03535 \times \text{возраст (лет)} + 0,6978 \text{ (если ECOG >1)} + 1,367 \times \log_{10} (\text{ЛДГ/верхняя граница нормы ЛДГ}) + 0,9393 \times \log_{10} (\text{число лейкоцитов}) + 0,02142 \times \text{Ki-67 (\%)}$$

Группы риска при расчете MIPi_b:

1. Низкий: MIPi_b < 5,7.
2. Промежуточный: 5,7 < MIPi_b < 6,5.
3. Высокий: MIPi_b > 6,5.

Применение индекса MIPi_b позволяет избежать случаев включения молодых пациентов с бластоидным вариантом заболевания в группу низкого риска.

Другими независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания, высокий (Ki-67 > 30%) пролиферативный индекс, делеции и мутации TP53.

Другими, наиболее часто выделяемыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий (Ki-67 > 30%) пролиферативный индекс, а также высокий уровень β₂-микроглобулина.

6.2. Оценка ответа на лечение

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 г. [65].

ПР:

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

2. Размеры ЛУ:

- а) ≤ 1,5 см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были больше 1,5 см;
- б) ≤ 1,0 см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были 1,5–1,1 см.

3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.

4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 нед или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная ПР констатируется только у пациентов, которым не выполнялась ПЭТ-КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 мес.

2. По другим показателям – соответствие критериям ПР.

ЧР:

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (ЛУ и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру.

Баллы	Возраст, лет	ECOG	ЛДГ, Ж/верхняя граница нормы	Лейкоциты, Х×10 ⁹ /л
0	<50	0–1	<0,67	<6,7
1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,9
2	60–69	2–4	1,00–1,49	10,0–14,9
3	≥70	–	≥1,50	≥15,0

ру. 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 незначим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется

поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация

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

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

1. Появление новых очагов (увеличение ЛУ или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	Да/Нет
2.	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнен биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевая кислота, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, натрий, калий, хлориды, общий кальций)	Да/Нет
3.	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) или, при наличии противопоказаний к КТ, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и УЗИ ЛУ и внутренних органов	Да/Нет
4.	Первичному пациенту с подозрением на ЛКМ выполнены биопсия ЛУ или другого очага поражения и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала ЛУ или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
5.	Пациенту с ЛКМ с лимфоцитозом в общем анализе крови или в миелограмме (независимо от числа лейкоцитов) выполнено исследование биологического материала (периферической крови или костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии	Да/Нет
6.	Первичному пациенту с подозрением на рецидив ЛКМ выполнено исследование гистологического препарата костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
7.	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнена электрокардиография	Да/Нет

Литература/References

- Carbone PP et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860–1.
- Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27. [Demina E.A. et al. General principles of lymphoma diagnosis. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. 2018; p. 9–27 (in Russian).]
- 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. 2018; с. 68–80. [Vorobiev V.I., Tumyan G.S. Mantle cell lymphoma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. 2018; p. 68–80 (in Russian).]
- Zelenetz AD et al. B-cell lymphomas. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5, 2019.*
- Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 4): iv62–iv71.
- Gill S et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8 (3): 159–65.
- Howard OM et al. Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1288–94.
- LaCasce AS et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood* 2012; 119 (9): 2093–9.
- Lenz G 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 (9): 1984–92.
- Bernstein SH et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 1587–93.
- Damon LE et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 9909. *J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6101–8.
- Sun T et al. Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2003; 74 (1): 78–84.
- Alavi A et al. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography findings in mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11 (3): 261–6.
- Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. 2017.
- Dreyling M et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105 (7): 2677–84.
- Fenske TS, Carreras T, Zhang M. Outcome of patients with mantle-cell lymphoma undergoing autologous versus reduced-intensity allogeneic transplantation. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 4): Abstract 018.
- 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; 31 (11): 1442–9.
- Rummel MJ 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 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381 (9873): 1203–10.

19. Geisler CH. Front-line therapy of mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2010; 95: 1241–3.
20. Kluijn-Nelemans HC et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367 (6): 520–31.
21. Kahl BS et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006; 17 (9): 1418–23.
22. Hilal T et al. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2018; 93 (10): 1220–6.
23. Rule S et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol* 2017; 179 (3): 430–8.
24. Ruan J et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood* 2018; 132 (19): 2016–25.
25. Romaguera JE et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 150 (2): 200–8.
26. Martin P et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (8): 1209–13.
27. 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* 2016; 388 (10044): 565–75.
28. Merli F et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012; 156 (3): 346–53.
29. Chihara D et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol* 2016; 172 (1): 80–8.
30. Geisler CH et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol* 2012; 158 (3): 355–62.
31. Eskelund CW et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016; 175 (3): 410–18.
32. 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; 116 (21).
33. Le Gouill S et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377 (13): 1250–60.
34. Hoster E, Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2016; 2016 (1): 437–45.
35. Cheminani M et al. Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. *Haematologica* 2016; 101 (3): 336–45.
36. Gatt ME, Gnsaro S. Central nervous system prophylaxis in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 114 (26): 5402–3.
37. Crocchiolo R et al. Tandem autologous-allogeneic stem cell transplantation as a feasible and effective procedure in high-risk lymphoma patients. *Haematologica* 2015; 100 (10): e423–e427.
38. Dreyling M et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (8): 1814–28.
39. Weigert O et al. High Dose Cytarabine Salvage Regimen Combined with Bortezomib Is Feasible and Highly Effective in Relapsed Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2006; 108 (11): 2449.
40. Gironella M et al. Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin As Salvage Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *Blood* 2012; 120 (21).
41. Corazzelli G et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of a pilot study. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl.): 4.
42. Corazzelli G et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64 (5): 907–16.
43. Friedberg JW et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117 (10): 2807–12.
44. Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369 (6): 507–16.
45. Wang ML et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: Updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126 (6): 739–45.
46. Dreyling 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 (10020): 770–8.
47. Wang ML et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (1): 48–56.
48. 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; 17 (3): 319–31.
49. Chong EA et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab Overcomes Rituximab Resistance in Patients with Indolent B-cell and Mantle Cell Lymphomas. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (8): 1835–42.
50. Le Gouill S et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A multicenter experience. *Ann Oncol* 2012; 23 (10): 2695–703.
51. Soubeyran P, Gressin R. Treatment of the elderly patient with mantle cell lymphoma. *Hematology* 2016; 2016 (1): 425–31.
52. Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123 (19): 2944–52.
53. Gressin R et al. Frontline Therapy with the R1bvd Regimen Elicits High Clinical and Molecular Response Rates and Long PFS in Elderly Patients Mantle Cell Lymphoma (MCL): Final Results of a Prospective Phase II Trial By the Lysa Group. *Blood*. 2014; 124 (21): 148.
54. Robak T 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 (11): 1449–58.
55. Spurgeon SE et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (8): 1488–94.
56. Kluijn-Nelemans HC et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (3): 248–56.
57. Robak T et al. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Cancer* 2006; 107 (7): 1542–50.
58. 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; 112 (10): 2228–32.
59. Владимирова Л.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 502–11.
60. Vladimirova L.Lu. et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu toshnoty i rvoty u onkologicheskikh bol'nykh. Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Lekarstvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaia terapiia v onkologii. 2018; p. 502–11 (in Russian).
61. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 251–3.
62. [Bariakh E.A., Miakova N.V., Poddubnaya I.V. Profilaktika i lechenie sindroma lizisa opukholi. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevanii. Pod red. I.V. Poddubnoy, V.G. Savchenko. 2018; s. 251–3 (in Russian).]
63. Абузарова Г.Р. и др. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
64. [Aaprov M et al. Clinical guidelines for the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms. Moscow: Association of Oncologists of Russia, 2014 (in Russian).]
65. Орлова П.В. и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 494–501.
66. [Orlova R.V. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu anemii pri zlokachestvennykh novooobrazovaniakh. Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Lekarstvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaia terapiia v onkologii. 2018; s. 494–501 (in Russian).]
67. Абузарова Г.Р. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. М.: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2016.
68. [Abuzarova G.R. et al. Anesthesia for adults and children in the provision of medical care. Guidelines. Moscow: FGBOU IN RNIIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossii, 2016 (in Russian).]
69. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 278–88.
70. [Abuzarova G.R. Lechenie bolevoogo sindroma u onkologicheskikh bol'nykh. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevanii. Pod red. I.V. Poddubnoy, V.G. Savchenko. 2018; s. 278–88 (in Russian).]
71. Cheson BD et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579–86.
72. Paul KL. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90 (5, Suppl. 1): S88–94.
73. Hoster E et al. A new prognostic index (MIPi) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111 (2): 558–65.
74. Schaffel R et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the international prognostic index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010; 21 (1): 133–9.
75. Yelvington B.J. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Adv Pract Oncol* 2018; 9 (5): 530–4.
76. Davies A et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther* 2017; 34 (10): 2210–31.
77. Garcia-Muñoz R et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study. *Br J Haematol* 2020; 188 (5): 661–73.
78. Macdonald D et al. A canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma. *Curr Oncol* 2017; 24 (1): 33–9.
79. Delarue R et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: A phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013; 121 (1): 48–53.
80. Geisler CH et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112 (7): 2687–93.
81. Dreyling M, Ferrero S, Hermine O. How to manage mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28 (11): 2117–30.
82. Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649–55.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, член Российского общества онкогематологов

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. отд.-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием противоопухолевого лекарственного лечения Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, член Национального гематологического общества, член правления Российского общества онкогематологов

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член правления Российского общества онкогематологов

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального

образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов, засл. деятель образования РФ

Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, зав. лаб. патоморфологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии АПО ФМБА России, зав. патологоанатомическим отд.-нием ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0,3;
- поиск в электронных базах данных.

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

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

В настоящих клинических рекомендациях в скобках приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалами, разработанными Американским обще-

ством клинической онкологии и Европейским обществом медицинской онкологии.

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Таблица 4. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 4. Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

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

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Таблица 5. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 5. Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе 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

Описание методики валидации рекомендаций.

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

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практикующими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопротиферативных заболеваний

Таблица 6. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 6. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)

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

«Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

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

Приложение А3. Связанные документы

Режимы лекарственного лечения

R-CHOP [54]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
- Доксорубин* 50 мг/м² в/в капельно, день 1.
- Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
- #Винкристин* 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
- Преднизолон* 100 мг внутрь, дни 1–5. Лечение возобновляется на 22-й день.

R-CVP [52]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
- Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
- #Винкристин* 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
- Преднизолон* 100 мг внутрь, дни 1–5. Лечение возобновляется на 22-й день.

R-B [18]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
- Бендамустин* 90 мг/м² в/в капельно, дни 1, 2. Лечение возобновляется на 29-й день.

R-BAC [17]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 все циклы курса или

- 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].
- Бендамустин* 70 мг/м² в/в капельно, дни 2, 3.
- Цитарабин* 800 мг/м² в/в капельно, дни 2–4. Лечение возобновляется на 29-й день.

Бендамустин* + бортезомиб* + ритуксимаб* [43]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
- Бендамустин* 90 мг/м² в/в капельно, дни 1, 4.
- Бортезомиб* 1,3 мг/м² в/в капельно, дни 1, 4, 8, 11. Лечение возобновляется на 29-й день.

VR-CAP [54]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
- Бортезомиб* 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11.
- Доксорубин* 50 мг/м² в/в капельно (короткая инфузия 20 мин), день 1.
- Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
- Преднизолон* 100 мг внутрь или в/в, дни 1–5. Лечение возобновляется на 22-й день.

R-HyperCVAD/R-HMA [28]

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD):
 - Циклофосфамид* 300 мг/м² в/в каждые 12 ч, дни 1–3 (всего 6 введений).
 - Дексаметазон* 40 мг в/в или внутрь, дни 1–4, 11–14.
 - Доксорубин* 50 мг/м² в/в непрерывной 48-часовой инфузией в центральный катетер, дни 4–5 (по 25 мг/м² в сутки).
 - #Винкристин* 2 мг в/в, дни 4, 11.

Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA):

- Метотрексат* 1000 мг/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией (200 мг/м² болюсно, затем 800 мг/м² за 24 ч) день 1.
- Цитарабин* 3 г/м² (у пациентов старше 60 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
- Ритуксимаб* 375 мг/м² в/в или #ритуксимаб* 1400 мг п/к (кроме первого введения [69–72]), день 0 или 1 каждого цикла.

R-CHOP/R-DHAP [73]

Циклы 1, 3, 5 (R-CHOP):

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Доксорубин* 50 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Этопозид* 75 мг/м² в/в, день 1.
 - #Винкристин* 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
 - Преднизолон* 40 мг/м² внутрь, дни 1–5.
- Циклы 2, 4, 6 (R-DHAP):
- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 или
 - ○ #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].
 - #Цисплатин* 100 мг/м² в/в постоянная инфузия за 24 ч (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на #оксалиплатин 120 мг/м² за 6 ч).
 - Цитарабин* 2000 мг/м² 2 раза в день, день 2 (всего 2 введения).
 - Дексаметазон* 40 мг в/в, дни 1–4.
- Лечение возобновляется на 22-й день или после восстановления показателей периферической крови.

R-MaxiCHOP/R-HAD [74]

Циклы 1, 3, 5 (R-MaxiCHOP):

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Циклофосфамид* 1200 мг/м² в/в, день 1.
 - Доксорубин* 75 мг/м² в/в, день 1.
 - #Винкристин* 2 мг в/в, день 1.
 - Преднизолон* 100 мг в/в или внутрь, дни 1–5.
- Циклы 2, 4, 6 (R-HAD):
- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 или
 - ○ ○ #Ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].
 - Цитарабин* 3000 мг/м² (у пациентов старше 60 лет – 2 г/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
 - Дексаметазон* 40 мг в/в, дни 1–4.
- Лечение возобновляется на 22-й день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии.

R-CHOP/R-HAD [75]

Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP):

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Доксорубин* 50 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Циклофосфамид* 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
 - Этопозид* 75 мг/м² в/в, день 1.
 - Винкристин* 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
 - Преднизолон* 40 мг/м² внутрь, дни 1–5.
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-HAD):
- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 или

○ ○ #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].

- Цитарабин* 3000 мг/м² (при концентрации креатинина в сыворотке более 150 мкмоль/л и у пациентов старше 60 лет – 2000 мг/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
 - Дексаметазон* 40 мг в/в, дни 1–4.
- Лечение возобновляется на 22-й день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии.

R-HAD + B [39]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
 - Цитарабин* 2000 мг/м² (у пациентов старше 60 лет – 1000 мг/м²) в/в, дни 2–3.
 - #Бортезомиб* 1,5 мг/м² в/в, дни 1, 4.
 - Дексаметазон* 40 мг в/в, дни 1–4.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

R-GemOx [40, 42]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [69–72].
- #Гемцитабин* 1200 мг/м² в/в капельно, день 1.
- #Оксалиплатин* 120 мг/м² в/в капельно, день 2.

R-GIFOX [41]

- Ритуксимаб*:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 все циклы курса или
 - ○ 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].
- #Гемцитабин* 1000 мг/м² в/в капельно, день 2.
- #Оксалиплатин* 130 мг/м² в/в капельно, день 3.
- Ифосфамид* 5000 мг/м² в/в капельно (с месной*), день 3 в виде 24-часовой однократной инфузии у пациентов в возрасте моложе 66 лет или фракционированной в течение 3 дней (дни 3–5) у пациентов в возрасте старше 65 лет.

PERC [58]

- Преднизолон* 20 мг внутрь.
 - Циклофосфамид* 50 мг внутрь.
 - Этопозид* 50 мг внутрь.
 - Прокарбазин* 50 мг внутрь.
- При режиме PERC препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже 3×10⁹/л. Прием возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или во 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, в которые принимаются препараты.

Монотерапия ибрутинибом* [23]

- Ибрутиниб* 560 мг/сут внутрь (4 капсулы). Принимается через 2 ч после и за 1 ч до приема пищи. Запивается стаканом воды. Четыре капсулы принимаются вместе. При возникновении осложнений лучше временно снизить дозу препарата, а не отменять его целиком. При необходимости отмены препарата следует возобновить его прием в течение 7 дней. Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

Ибрутиниб* + ритуксимаб* [47]

- Ритуксимаб* – 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1 раз в 28 дней в течение 2 лет:
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 1 все циклы курса или

- 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее #ритуксимаб* 1400 мг п/к, день 1 [69–72].
- Ибрутиниб* 560 мг/сут внутрь (4 капсулы). Принимается через 2 ч после и за 1 ч до приема пищи. Запивается стаканом воды. Четыре капсулы принимаются вместе. При возникновении осложнений лучше временно снизить дозу препарата, а не отменять его целиком. При необходимости отмены препарата следует возобновить его прием в течение 7 дней. Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

Монотерапия леналидомидом* [48]

- Леналидомид* 25 мг внутрь, дни 1–21.

Лечение возобновляется на день 29, проводится до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.

Леналидомид* + ритуксимаб* [49]

- Леналидомид* 10 мг ежедневно до, во время и после применения ритуксимаба*, до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия.
- Ритуксимаб* 375 мг/м² в/в капельно 4 еженедельных введения после двух 28-дневных циклов леналидомида* (после 8 нед приема леналидомида*).

#Кладрибин* + ритуксимаб* [57]

- Ритуксимаб* 375 мг/м² в/в капельно, день 1.
- #Кладрибин 0,12 мг/кг в сутки, дни 2–6.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Рис. 1. Алгоритмы ведения пациента с ЛКМ.
Fig. 1. The algorithms for management of the patient with MCL.

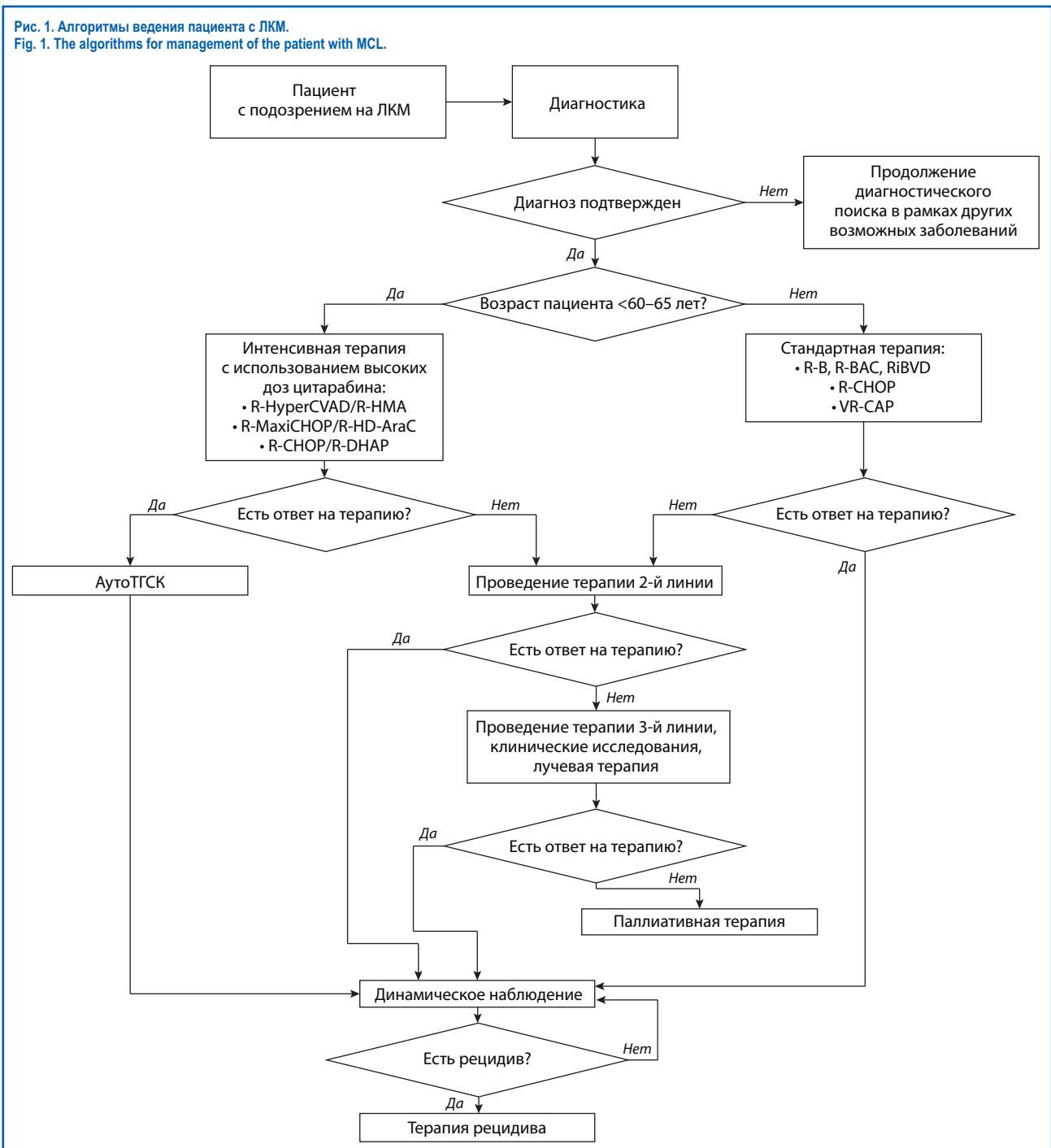
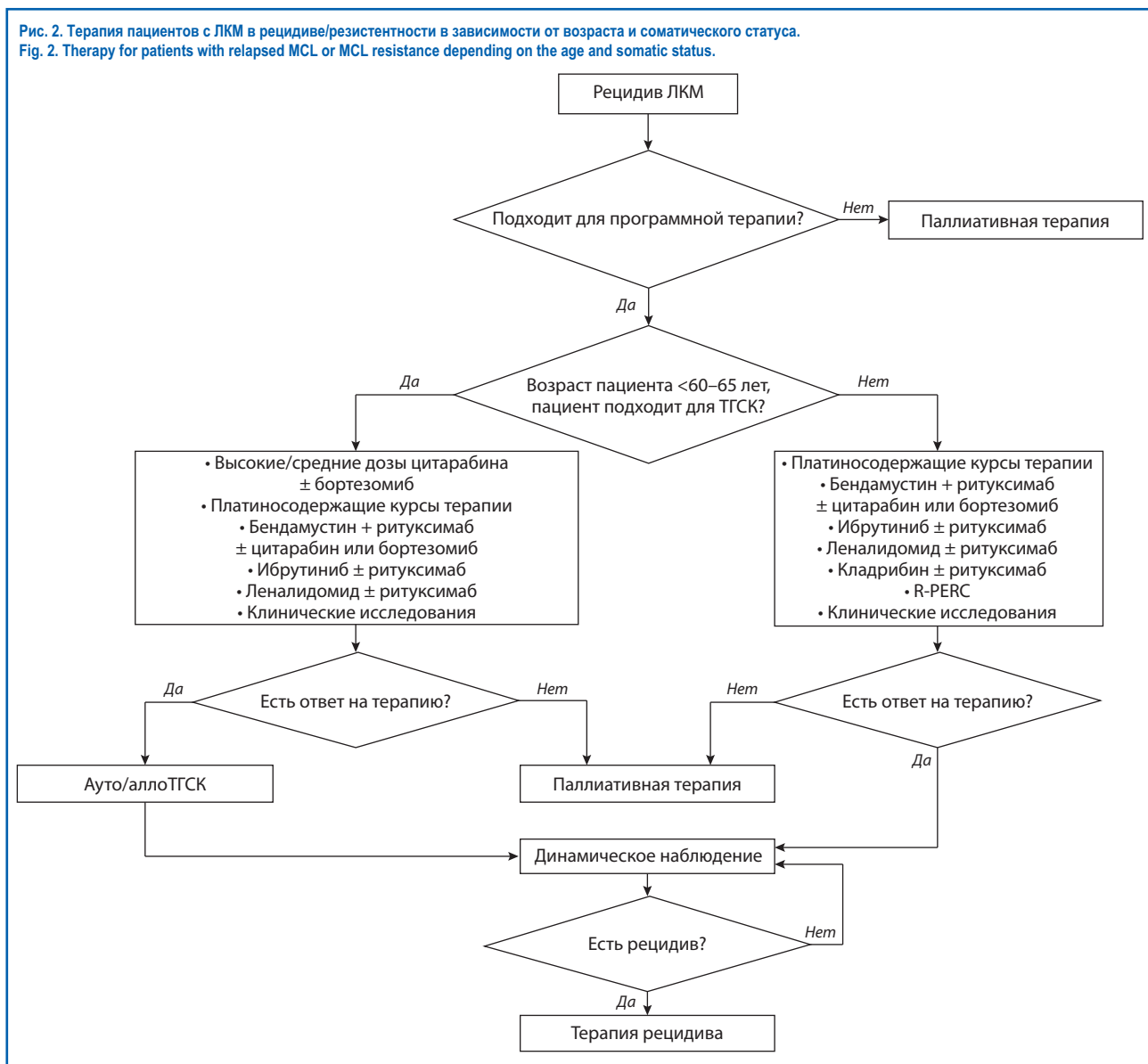


Рис. 2. Терапия пациентов с ЛКМ в рецидиве/резистентности в зависимости от возраста и соматического статуса.
Fig. 2. Therapy for patients with relapsed MCL or MCL resistance depending on the age and somatic status.



Приложение В. Информация для пациентов

Что такое лимфома из клеток мантийной зоны?

Это опухолевое заболевание лимфатической ткани. Клетки опухоли происходят из В-клеток, которые располагаются в мантийной зоне ЛУ. Как правило, первым симптомом лимфомы является значительное увеличение размеров ЛУ на шее, в подмышечных впадинах или в паху. При этом, в отличие от инфекционных заболеваний, увеличенные ЛУ безболезненны, их размеры не уменьшаются со временем и при лечении антибиотиками. Иногда вследствие давления со стороны увеличенных печени, селезенки и ЛУ возникают чувство переполнения в животе, затруднения дыхания, распирающие боли в нижней части спины, ощущение давления в лице или на шее.

Как подтвердить, что у вас ЛКМ?

Основным анализом, позволяющим подтвердить диагноз лимфомы, является микроскопическое исследование образца лимфоидной ткани, полученной при биопсии (хирургическом удалении ЛУ или кусочка ткани пораженного органа). Эта ткань направляется на морфологическое исследование к врачу-патоморфологу, главная задача которого – определить, есть ли в изучаемой ткани опухолевые (лимфомные) клетки. Если врач находит опухолевые клетки в изучаемом гистологическом препарате, то следующий вопрос, на который он должен ответить, – с каким видом лим-

фомы мы имеем дело. Для этого проводится иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование.

Какое медицинское обследование необходимо перед началом лечения?

1. Подробный рассказ о том, какие симптомы заболевания появились и когда.
2. Развернутый клинический, биохимический и иммунохимический анализы крови.
3. Если у вас повышено содержание лейкоцитов – ИФТ лимфоцитов периферической крови.
4. КТ или ПЭТ/КТ, УЗИ для определения всех очагов опухолевого поражения.
5. Исследование костного мозга и люмбальной жидкости.
6. Электрокардиография, эхокардиография для выявления заболеваний сердца.
7. Тест на беременность.
8. Консультация репродуктолога, если вы хотите иметь детей после окончания терапии.

Нуждаетесь ли вы сейчас в лечении?

Очень редко ЛКМ не требует немедленного начала терапии, когда объем поражения очень мал, нет признаков быстрого роста опухоли, отсутствуют симптомы интоксикации.

Приложение Г

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status.
 Источник: Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5 (6): 649–65 [76].

Тип: шкала оценки.
 Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента.

Содержание и интерпретация

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

Информация об авторах / Information about the authors

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», член Российского общества онкогематологов

Vladimir I. Vorob'ev – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член правления Российского общества онкогематологов

Gaiane S. Tumian – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Пушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», гл. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, член Национального гематологического общества, член правления Российского общества онкогематологов

Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Clinical Hospital

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), член правления Российского общества онкогематологов

Evgenii A. Osmanov – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деятель образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, зав. лаб. патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Vadim V. Baikov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии АПО ФМБА, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Alla M. Kovrigina – D. Sci. (Biol.), Prof., Academy of Postgraduate Education, National Medical Research Center of Hematology

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Aleksei A. Nevof'skikh – D. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Tigran G. Gevorkian – Deputy Director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology