

Утверждено: Региональная общественная организация Национальное общество детских гематологов и онкологов	Утверждено: Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"	Утверждено: Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"	Утверждено: Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" Протокол от «__» _____ 2020г. № _____
Президент НОДГО, академик РАН Румянцев А.Г.	Председатель общества, академик РАН Поддубная И.В.	Председатель НГО, академик РАН Савченко В.Г.	Президент АОР, академик РАН Каприн А.Д.
_____	_____	_____	_____
м.п.	м.п.	м.п.	м.п.

Клинические рекомендации

Фолликулярная лимфома

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С82

Возрастная группа: взрослые, дети

Год утверждения: 2020 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

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

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от «__» _____ 2020г. № _____)»

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	10
2.2 Физикальное обследование	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	13
2.5 Иные диагностические исследования	15
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	18
3.1 Показания к началу терапии ФЛ	18
3.2 Первая линия терапии ФЛ у пациентов старше 18 лет	19
3.3 Консолидация ремиссии ФЛ у пациентов старше 18 лет.....	22
3.4 Лечение рецидивов и рефрактерных форм ФЛ у пациентов старше 18 лет.....	23
3.5 Лечение педиатрической ФЛ	28
3.6 Оценка ответа на лечение.....	28

3.7 Сопутствующая и сопроводительная терапия.....	28
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	30
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	30
6. Организация медицинской помощи	31
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	35
7.1 Общие требования к морфологической диагностике лимфом	35
7.2 Патолого-анатомическая и иммуногистохимическая диагностика ФЛ.....	37
7.3 Стадирование ФЛ.....	39
7.4 Определение групп риска ФЛ.....	40
7.5. Оценка ответа на лечение при лимфомах.....	40
Критерии оценки качества оказания медицинской помощи	42
Список литературы.....	44
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	49
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	51
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	55
Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ФЛ.....	55
Приложение А3.2. Значение маркеров вируса гепатита В при ФЛ.....	57
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	58
Приложение В. Информация для пациента	59
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	60
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)	60
Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных.....	60

Приложение Г3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию	61
---	----

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

Анти-CD20 МКА – анти CD-20 моноклональные антитела

АСТ – аспаратаминотрансфераза

аутоТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

ИФТ – иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров гемобластозов

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магниторезонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ПФЛ – педиатрический вариант фолликулярной лимфомы

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЛ – фолликулярная лимфома

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

ЕСОG- шкала оценки общего состояния

FLIP1 – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы

** – 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 трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – опухоль, происходящая из В-клеток центра фолликула (герминального центра), представленная центроцитами и центробластами (крупными трансформированными лимфоидными клетками), которая в подавляющем большинстве случаев имеет, по крайней мере частично, фолликулярный тип роста. Очень редко встречается ФЛ, при патолого-анатомическом исследовании которой в дебюте заболевания отмечается только диффузный рост опухоли из мелких и крупных лимфоидных клеток. Диффузная В-клеточная лимфома (ДВКЛ), состоящая преимущественно из центробластов, считается проявлением прогрессии ФЛ с исходом в ДВКЛ [1,2].

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

Этиология ФЛ не выяснена. При ФЛ выявлена характерная хромосомная aberrация: t (14:18), однако для развития ФЛ необходимы дополнительные генетические и молекулярные события, а также вероятно иммунологическое воздействие на трансформированные лимфоидные клетки со стороны клеточного микроокружения. Риск развития фолликулярной лимфомы также связывают с длительным лечением иммунодепрессантами.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ФЛ занимает второе место в мире по встречаемости среди лимфом, составляя в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности пациентов: в азиатских странах доля ФЛ в структуре лимфопролиферативных заболеваний существенно ниже, чем в Европе – 9-10%. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14 000 человек. Медиана возраста пациентов составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7 [3].

В возрастной группе до 18 лет в разных странах (Япония, США, Европа) частота педиатрической ФЛ составляет не более 1%.

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

C82 - фолликулярная (нодулярная) неходжскинская лимфома:

C82.0 - мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами, фолликулярная

C82.1- смешанная, мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами и крупноклеточная

C82.2 - крупноклеточная лимфома, фолликулярная

C82.7 - другие типы фолликулярной неходжкинской лимфомы

C82.9 - фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с морфологическими характеристиками (в зависимости от соотношения площади фолликулярного/диффузного типов роста опухоли) ФЛ традиционно подразделяется на три группы. Так, при нодулярном типе ФЛ более 75% опухоли представлено фолликулярным поражением, при нодулярно-диффузном этот показатель составляет от 25 до 75%, при диффузном - менее 25%. В зависимости от клеточного состава (соотношение количества centroцитов/центробластов, подсчитанное при микроскопической оценке 10 пораженных фолликулов) определяется цитологический тип ФЛ. При 1 цитологическом типе процент центробластов составляет от 0 до 5, при 2 цитологическом типе от 6 до 15, при количестве центробластов более 15% устанавливается 3 цитологический тип ФЛ. ФЛ 3 типа также подразделяется на 2 подтипа на основе наличия или отсутствия centroцитов в гистологическом препарате, при их обнаружении диагностируется 3А тип, в случае их отсутствия – 3В. Большинство впервые выявленных случаев ФЛ (80-90%) представлены 1-2 цитологическим типом и могут быть объединены в одну группу в связи с отсутствием значимой разницы в морфологических и клинических проявлениях [1].

При установлении диагноза следует учитывать наличие четырех вариантов ФЛ (ВОЗ 2016) [1]:

1. Фолликулярная неоплазия *in situ* (характеризуется низким риском прогрессирования заболевания).
2. Дуоденальный тип ФЛ: опухоль локализуется исключительно в двенадцатиперстной кишке, риск диссеминации низкий, прогностически благоприятна, профиль экспрессии генов семейства *BCL2* сходен с нодальной ФЛ; общее с *H. pylori*-ассоциированной MALT лимфомой, в отличие от нодальной ФЛ, – высокая экспрессия *CCL20*, *MADCAM1*.
3. ФЛ яичек: крупноклеточная (3А цитологический тип), нет транслокации $t(14;18)(q32;q21)$, нет экспрессии белка *BCL2*, нет реаранжировки гена *BCL* и аномалий гена *TP53*, благоприятный прогноз, наличие экспрессии белка *BCL6* говорит об альтернативном молекулярном пути патогенеза (биологически отлична от нодальной ФЛ).
4. Диффузный вариант ФЛ: как правило, вовлечены крупные подъязычные узлы, тенденция к диссеминации минимальна, микрофолликулы, *CD10+*, *CD23+*, *BCL2* – слабая экспрессия или совсем отсутствует, нет $t(14;18)(q32;q21)$, нет перестройки гена *BCL2*, но профиль экспрессии генов соответствует нодальной ФЛ, *del(1p36)* выявляется в большинстве случаев, но не является специфичной.

Педиатрический тип ФЛ – индолентная клональная фолликулярная пролиферация в виде локализованной лимфаденопатии преимущественно в области головы и шеи и – крайне редко – экстранодулярных очагов. Чаще болеют мальчики. Цитологически опухоль чаще относится к 3 типу с высоким индексом пролиферации (медиана *Ki-67* 35%). В большинстве случаев педиатрической ФЛ не выявляется аномальная экспрессия белка *BCL2* и реаранжировка соответствующего гена и отсутствует $t(14;18)$ транслокация. Общепринятые стандарты стадирования и факторы риска детских ФЛ не разработаны, чаще используют принятое в детской онкогематологии стадирование по *S. Murphy*. Описаны единичные случаи трансформации в ДВКЛ, в основном у подростков. Как правило, течение доброкачественное, пациентам без трансформации не требуется срочное начало лечения. Прогноз педиатрической ФЛ благоприятный, ремиссии получены при использовании химиотерапии умеренной интенсивности, рецидивы развиваются редко. Описаны случаи достижения ремиссии в результате удаления единичных увеличенных лимфоузлов, не рецидивирующих без применения системной терапии.

Локализованное расположение очагов и доброкачественное клиническое течение вызывает сомнение, является ли педиатрическая ФЛ злокачественной

опухолью или представляет доброкачественную клональную пролиферацию с очень низким злокачественным потенциалом.

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

Для ФЛ в первую очередь характерно увеличение лимфоузлов – как периферических, так и висцеральных. Лимфоузлы при ФЛ могут быть как одиночными, небольшими, эластической консистенции, так и в виде довольно крупных конгломератов. Других клинических симптомов может долго не быть. Со временем присоединяются симптомы интоксикации – слабость, потливость, снижение веса. Иногда симптомы заболевания при ФЛ могут быть связаны со специфической инфильтрацией нелимфоидных органов. Заболевание в основном характеризуется длительным индолентным течением, однако в некоторых случаях возможно агрессивное течение лимфомы.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

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

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

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на ФЛ, а также всем пациентам с верифицированной ФЛ на каждом врачебном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки

состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [3,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ФЛ, или с выявленной ФЛ, при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [3,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ФЛ или выявленной ФЛ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, планирования терапевтической тактики и определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии выполнить следующие диагностические исследования [3,4]:
 - развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной

формулы с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов;

- общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: определение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций, β 2-микроглобулин (другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача);
- исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ФЛ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований [3,4]:

- молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus);
- молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1);
- молекулярно-биологического исследования крови на *Treponema pallidum*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- Всем пациентам с ФЛ младше 18 лет до начала противоопухолевой терапии, а также всем пациентам с ФЛ независимо от возраста, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса (исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M) в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с противопоказаниями к КТ, либо при невозможности выполнения КТ, при установлении диагноза ФЛ, при оценке ответа на лечение, а также при

подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов выполнить следующие диагностические исследования [4]:

- рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
- ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам при установлении диагноза ФЛ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности выполнить позитронную эмиссионную томографию всего тела с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП) (фтордезоксиглюкозой) для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), высокоинформативным методом диагностики. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет не только уточнить стадию, но и более точно определить локализацию очагов поражения, особенно экстранодальные вовлечения, которые могут плохо диагностироваться при КТ, что имеет существенное значение для последующей оценки эффекта терапии индукции и качественного планирования последующей лучевой терапии и минимизации облучения здоровых тканей. При наличии возможности выполнения ПЭТ/КТ, она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, в первую очередь у пациентов с минимальным объемом опухоли, а также с учетом возможной коррекции лечения.*

При наличии технической возможности ПЭТ/КТ должна оцениваться по шкале Deauville (см. приложение Г2).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ФЛ при наличии неврологической симптоматики перед началом лечения **рекомендуется** выполнить КТ или МРТ

головного мозга для уточнения наличия поражения центральной нервной системы ЦНС и планирования противоопухолевой терапии [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ФЛ, которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, либо по поводу рецидива, **рекомендуется** для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем и для определения необходимости их профилактики или лечения рекомендуется выполнить следующие исследования [4]:
 - электрокардиографию;
 - эхокардиографию;
 - эзофагогастродуоденоскопию;
 - ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ФЛ или с подозрением на рецидив ФЛ, а также при наличии клинической картины трансформации ФЛ в ДВКЛ **рекомендуется** выполнить биопсию (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [3,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- *Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда*
- *Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.*
- *Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.*

- *Материал для гистологического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.*

- *Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1*

- *Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.*

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

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [6].

Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза.

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

При прогрессировании ФЛ и подозрении на развитие трансформации ФЛ (в случаях с неравномерным увеличением различных групп пораженных лимфоузлов, высоким уровнем ЛДГ или при наличии В-симптомов) целесообразно применение ПЭТ/КТ для выявления зон с вероятной трансформацией. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного очага.

- **Всем пациентам при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ФЛ первично (для стадирования заболевания), после завершения терапии (для оценки противоопухолевого ответа), при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** [4]:**

- **получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а при повышении количества лимфоидных клеток, наличия атипичных**

лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в костном мозге – исследование биологического материала (аспирата костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии

- получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

У детей трепанобиопсия подвздошной кости должна обязательно проводиться под общей анестезией.

- Пациентам с верифицированной ФЛ с абсолютным лимфоцитозом в периферической крови при первичном обследовании рекомендуется иммунофенотипирование биологического материала (периферической крови) для дифференциальной диагностики с реактивным лимфоцитозом [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: выполнение иммунофенотипического исследования (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.

- Пациентам с верифицированной ФЛ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** оценить риск развития венозных тромбозных осложнений (шкала оценки риска ВТЭО по Khorana – см. приложение ГЗ данных рекомендаций) для выявления пациентов, требующих назначения и определения способов профилактики тромботических осложнений при проведении цитостатической терапии [7,8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем женщинам детородного возраста с впервые выявленной ФЛ, а также с рецидивом ФЛ перед началом терапии **рекомендуется** выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и консультации акушера-гинеколога в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [4,9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

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

Каждый цикл терапии начинается, если состояние пациента удовлетворяет следующим критериям:

- *гранулоциты $> 1 \times 10^9/\text{л}$,*
- *тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$.*

Для пациентов с цитопенией, обусловленной поражением костного мозга, специфическая терапия возможна и при более низких показателях лейкоцитов и тромбоцитов, однако в этих случаях должна быть обеспечена соответствующая сопроводительная терапия.

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

3.1 Показания к началу терапии ФЛ

- Пациентам с верифицированным диагнозом ФЛ **рекомендовано** начало терапии только при наличии как минимум одного из следующих признаков: [3,10,11]:

- поражение ≥ 3 лимфатических зон с размерами лимфатических узлов ≥ 3 см в диаметре;
- любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky);
- наличие В-симптомов;
- спленомегалия;
- плеврит и/или асцит;
- цитопения (лейкоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$);
- лейкоэмический состав крови (опухолевые клетки $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: при отсутствии перечисленных выше показаний к началу терапии подробное клиническое обследование должно проводиться 1 раз в 3 месяца, инструментальная визуализация очагов поражения – 1 раз в 6 месяцев. В случае отсутствия признаков активности заболевания в течение 2 лет интервал может быть увеличен до 6 и 12 месяцев соответственно. Согласно данным Национальной группы по изучению лимфом, в США 18% пациентам с ФЛ после установления диагноза предлагается тактика «наблюдай и жди», причем у около 40% пациентов лечение может быть отложено на срок 3 года и более, а в 15-20% случаев даже наблюдается спонтанная ремиссия. В большинстве проспективных исследований медиана времени до начала лечения составила 2,5-3,5 года. Однако, тактика «наблюдай и жди» применима только при адекватной оценке клинической ситуации, реальной возможности детального динамического наблюдения и имеет свои альтернативы.

3.2 Первая линия терапии ФЛ у пациентов старше 18 лет

- Ранее не получавшим лечение пациентам с ФЛ 1-2 цитологического типа, с ранними стадиями (I-II стадии), при низкой опухолевой нагрузке **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов терапии (на выбор лечащего врача):
 - лучевая терапия на зоны поражения, СОД 24-30 ГР [12–14]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

- монотерапия ритуксимабом** (см. приложение А3.1) [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: параметры лучевой терапии определяются в зависимости от первичной распространенности процесса, локализации и объема опухолевого поражения. Определение исходных очагов поражения должно осуществляться с использованием компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии. Применяемая в настоящее время технология планирования лучевой терапии (3Д, 4Д) позволяет более точно определять границы опухоли и, соответственно, корректировать поля облучения. При планировании облучения должны быть рассчитаны гистограмма "доза-объем" и вероятность лучевых реакций со стороны нормальных тканей, которые должны быть учтены врачом-радиотерапевтом при принятии окончательного плана облучения.

В настоящее время при дозиметрическом планировании облучения следует выделять: общий объем опухоли - *gross-tumor volume (GTV)*, клинический объем опухоли – *clinical target volume (CTV)*, планируемый объем цели - *planning target volume (PTV)*. *PTV* определяется в каждом конкретном случае в зависимости от цели и задачи лучевого лечения.

При ФЛ I, II стадий, когда клинически определяемое поражение ограничено лимфатическими узлами, необходимо учитывать, что имеется вероятность большего объема поражения за счет потенциального микроскопического вовлечения рядом расположенных тканей. Следовательно, при использовании лучевой терапии как единственного метода лечения целесообразно применение объема облучения вовлеченных мест (*ISRT*), а не вовлеченных лимфатических узлов (*INRT*). Планируемый объем цели при ранних стадиях ФЛ будет соответствовать клиническому объему опухоли (*CTV*) на момент начала лечения.

Планирование дистанционной лучевой терапии осуществляется с помощью методов визуализации, позволяющих получать трехмерные изображения. Лечение целесообразно осуществлять на линейном ускорителе электронов с использованием стандартного фракционирования дозы (одна фракция в день, 5 раз в неделю), разовая очаговая доза – 1,8 - 2,0 Гр суммарная очаговая доза (*СОД*) составляет 24-30 Гр на зоны поражения. При отсутствии полной регрессии опухоли может быть использовано дополнительно локальное облучение ("буст") в *СОД* 6-10 Гр.

Ритуксимаб** применяется в режиме 4 еженедельных введения в качестве индукции, а затем 4 введения каждые 2 месяца (короткий курс) или поддерживающая терапия каждые 8 недель в течение 2-х лет (продолженный курс). Раннее начало лечения ритуксимабом** имеет преимущества в выживаемости без прогрессирования

в сравнении с тактикой «наблюдай и жди», но данных об улучшении общей выживаемости на сегодняшний день нет. Согласно результатам исследования RESORT, повторное четырехнедельное лечение ритуксимабом** при прогрессировании заболевания является не менее эффективной тактикой в сравнении с длительным его применением. Обинутузумаб** в настоящее время не применяется в качестве монотерапии у пациентов с ФЛ.

- Ранее не получавшим лечение пациентам ФЛ 1-2 цитологического типа, с ранними стадиями (I-II стадии) с большим объемом опухоли либо с распространенными стадиями, а также пациентам с ФЛ 3 цитологического типа при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** для достижения ремиссии проведение одного из следующих режимов системной лекарственной терапии (на выбор лечащего врача – см. приложение А3.1) [16–18]:

- 6 циклов СНОР + ритуксимаб** или обинутузумаб** + 2 дополнительных введения ритуксимаба** или обинутузумаба** соответственно
- 6 циклов бендамустин** + ритуксимаб** или обинутузумаб** + 2 дополнительных введения ритуксимаба** или обинутузумаба** соответственно
- 6 циклов СVP + ритуксимаб** или обинутузумаб** + 2 дополнительных введения ритуксимаба** или обинутузумаба** соответственно

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что добавление ритуксимаба** к стандартной химиотерапии увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов. Последние годы стандартом лечения первой линии большинства пациентов с ФЛ является иммунотерапия. Программа R-СНОР является предпочтительным режимом лечения пациентов с ФЛ III цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного лимфатического узла). Режим R-B является равно эффективным по сравнению с режимом R-СНОР с несколько более благоприятным профилем токсичности.

*Исследование III фазы GALLIUM сравнило эффективность и безопасность комбинации моноклонального анти-CD20 антитела третьего поколения обинтузумаба** с различными режимами химиотерапии (CHOP, CVP или бендамустин), и дальнейшей поддерживающей терапией обинтузумабом** или ритуксимабом** у пациентов с генерализованными стадиями индолентных неходжкинских лимфом (85% пациентов с ФЛ).*

*Обновленные данные по ВВП (на момент медианы наблюдения 41,1 месяца) демонстрируют устойчивость результатов: в группе обинтузумаба** + химиотерапия ВВП была достоверно выше, чем в группе ритуксимаб** + химиотерапия (ОР 0,68 (0,54-0,87), $p=0,0016$). Риск прогрессирования, рецидива или смерти на 32% ниже в группе обинтузумаб**-содержащей иммунохимиотерапии, чем в группе ритуксимаб**-содержащей терапии. Трехлетняя ВВП составила 81,5% в группе обинтузумаба** и 75,0% в группе ритуксимаба** (на момент медианы наблюдения 41,1 месяц).*

- Ранее не получавшим лечение пожилым, соматически скомпрометированным пациентам с ФЛ, которые не могут получать интенсивную полихимиотерапию, при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** применение хлорамбуцила** или циклофосфида** в комбинации с ритуксимабом** (см. приложение А3.1) [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.3 Консолидация ремиссии ФЛ у пациентов старше 18 лет

- Пациентам с ФЛ, достигшим полной или частичной ремиссии после первой линии терапии с применением монотерапии ритуксимабом** или полихимиотерапии с включением ритуксимаба**, **рекомендовано** поддерживающее лечение ритуксимабом** 1 раз в 2 месяца в течение 2 лет, всего 12 введений для поддержания ремиссии [15,19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: при появлении признаков прогрессирования поддерживающую терапию следует прекратить

- Пациентам с ФЛ, достигшим полной или частичной ремиссии после первой линии терапии с применением полихимиотерапии с включением обинутумаба**, **рекомендовано** поддерживающее лечение обинутумабом** 1 раз в 2 месяца (начинать спустя 2 месяца с момента введения последней дозы индукционной терапии) в течение 2 лет, всего 12 введений [16].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *при появлении признаков прогрессирования поддерживающую терапию следует прекратить.*

- Пациентам с ФЛ с исходно массивным или экстранодальным (кости, мягкие ткани) поражением, достигшим частичной ремиссии, **рекомендовано** выполнение лучевой терапии на остаточную опухоль, СОД 26-30 Гр [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

3.4 Лечение рецидивов и рефрактерных форм ФЛ у пациентов старше 18

лет

*Выбор оптимальной лечебной тактики у пациентов с рецидивом/прогрессированием ФЛ зависит от: сроков развития рецидива/прогрессирования по отношению к ранее проведенному лечению, варианта ранее проведенного лечения, клинической манифестации рецидива/прогрессирования, возраста и соматического состояния пациента, наличия или отсутствия признаков рефрактерности к ритуксимабу** [20].*

- Пациентам с рецидивом ФЛ **рекомендовано** начало терапии только при наличии как минимум одного из следующих признаков: [3,10,11]:
 - поражение ≥ 3 лимфатических зон с размерами лимфатических узлов ≥ 3 см в диаметре;
 - любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky);
 - симптомы интоксикации, соматический статус ECOG>2, связанный с присутствием опухоли (если другие причины исключены);
 - спленомегалия;

- плеврит и/или асцит; симптомы сдавления органов и нарушения их функций, поражение печени, почек, костей;
- цитопения (лейкоциты $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$);
- лейкоэмический состав крови (опухолевые клетки $>5,0 \times 10^9/\text{л}$)
- гистологически/иммуногистохимически подтвержденная трансформация ФЛ в ДВКЛ

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *Так же, как и при первичном обращении, в период рецидива пациенту может быть предложена выжидательная тактика и начало лечения может быть отложено, если на это нет оснований, которые были перечислены выше. Тактика лечения рецидивов зависит от многих факторов, однако решающими все же являются: длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения. Например, прогноз на повторную длительную выживаемость пациентов с прогрессированием ФЛ на фоне наблюдения без противоопухолевой терапии или пациентов с рецидивами менее чем 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии принципиально различается, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях. ОВ (общая выживаемость) напрямую зависит от периода наступления прогрессирования заболевания. Промежуточный анализ ОВ у пациентов с или без прогрессирования заболевания в течение первых 24 месяцев (POD24) показывает, что POD24 ассоциируется с плохими результатами.*

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся более чем через год после предшествующей терапии, при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** повторение терапии первой линии [3,10,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся через 6-12 месяцев после предшествующей терапии, при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** применение альтернативных вариантов химиотерапии (например, бендамустин** после СНОР) в комбинации с тем же анти-CD20 МКА [3,10,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся через 6-12 месяцев после предшествующей терапии с включением ритуксимаба**, при наличии показаний к началу лечения в качестве одной из терапевтических опций может быть **рекомендовано** применение комбинации ритуксимаба** и #леналидомида** [21].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: По данным крупного международного рандомизированного исследования III фазы AUGMENT (N=358) по сравнению эффективности комбинации #леналидомид**+ритуксимаб** (R2) и ритуксимаб**+плацебо (группа контроля) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ и лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ), терапия #леналидомидом** оказывала положительное влияние на такие показатели, как выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая частота ответа (ОЧО) и время до следующей противолимфомной терапии.

#Леналидомид** применяли в дозе 20 мг/день с 1 по 21 день 28-дневного цикла (12 циклов), если клиренс креатинина составлял от 30 до <60 мл/мин, то доза #леналидомида** составляла 10 мг/день. Ритуксимаб** назначали в дозе 375 мг/м² в дни 1, 8, 15, 22 первого цикла и в день 1 циклов 2-5.

В ходе исследования было продемонстрировано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) в группе пациентов, получавших схему R2. Продолжительность ВБП при лечении комбинацией R2 по сравнению с группой контроля составила 39,4 мес vs. 14,1 мес, соответственно ($p = < 0,0001$). ОЧО в группе R2 составила 78% против 53% в группе контроля ($p = 0,001$). Длительность ответа в группе R2 составила 36,6 мес, а в группе контроля – 21,7 мес ($p = < 0,0015$). Время до следующей противолимфомной терапии в группе R2 не было достигнуто. В группе контроля этот показатель достиг 32,3 мес ($p = < 0,0007$).

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся менее чем через 6 месяцев после предшествующей терапии, при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** применение альтернативных вариантов химиотерапии (например, бендамустин** после

СНОР) в комбинации с другим анти-CD20 МКА (например, обинутузумаб** после ритуксимаба**) [22].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: рандомизированное исследование III фазы GADOLI продемонстрировало высокую эффективность обинутузумаба** при ФЛ, рефрактерной к ритуксимабу** (отсутствие ответа на ритуксимаб**-содержащую терапию или прогрессирование менее чем через 6 месяцев после проведения как минимум 4 введений ритуксимаба** в монорежиме или 4 циклов ритуксимаб**-содержащей полихимиотерапии). Применение препарата обинутузумаб** в комбинации с бендамустином** и последующая поддерживающая терапия обинутузумабом** позволили более чем в 2 раза увеличить выживаемость без прогрессирования по сравнению с монотерапией бендамустином**, что позволяет рекомендовать обинутузумаб** в комбинации с бендамустином** и последующей поддерживающей монотерапией пациентам с фолликулярной лимфомой, не ответившим на лечение ритуксимабом** или на терапию по содержащим ритуксимаб** схемам, а также пациентам, у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения.

- Пациентам до 60 лет с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся менее чем через 2 года или с высоким риском по FLIP1, в случае достижения ответа на терапию рецидива **рекомендовано** проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с целью консолидации ремиссии [3,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: наиболее благоприятным временем проведения высокодозной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является вторая или третья ремиссия. Необходимость назначения в последующем поддерживающей терапии ритуксимабом** требует дополнительного подтверждения, поскольку ассоциируется с выраженной гипогаммаглобулинемией и лейкопенией.

- Пациентам с рецидивом ФЛ, ответившим на терапию рецидива, которым не показана аутоТГСК, **рекомендована** поддерживающая терапия анти-CD20

МКА в режиме, аналогичном поддерживающей терапии после первой линии лечения для поддержания ремиссии [3,10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: у чувствительных к ритуксимабу** пациентов поддерживающую терапию можно проводить ритуксимабом** для внутривенного или подкожного введения каждые 8 недель на протяжении 2 лет. В случаях рефрактерности к ритуксимабу**, когда ремиссия достигнута в результате применения комбинации обинтузумаба** и бендамустина**, обинтузумаб** применяется в дозе 1000 мг в/в каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания

- Пациентам с верифицированной при повторной биопсии трансформацией ФЛ в ДВКЛ **рекомендована** следующая тактика, в зависимости от предшествовавшего лечения [23]:
 - в случае отсутствия применения иммунохимиотерапии в дебюте (наблюдательная тактика, монотерапия ритуксимабом**, лучевая терапия) рекомендуется использование режима R-СНОР
 - в случае применения иммунохимиотерапии в дебюте заболевания рекомендуется терапия в соответствии с рекомендациями по лечению рецидивов/рефрактерных форм ДВКЛ с последующим проведением этапа ВДХТ с аутоТГСК при достижении полной ремиссии и/или лучевой терапии на зоны исходного поражения (при достижении полной или частичной ремиссии)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с химиорезистентным локальным рецидивом ФЛ **рекомендовано** применение лучевой терапии в низких суммарных дозах с использованием крупных фракций – РОД 4 Гр однократно или РОД 2 Гр x 2 фракции с паллиативной целью [10,24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: в отдельных клинических ситуациях СОД на патологический очаг может быть увеличена до 30 Гр.

3.5 Лечение педиатрической ФЛ

- Пациентам до 18 лет с верифицированным диагнозом ФЛ I стадии **рекомендовано** оперативное удаление опухоли с последующим динамическим наблюдением [25].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам до 18 лет с верифицированным диагнозом ФЛ распространенных стадий или которым не может быть выполнено оперативное удаление опухоли без признаков трансформации в ДВКЛ **рекомендовано** лечение в соответствии с рекомендациями для лечения взрослых пациентов [26,27].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: *учитывая, что данная патология встречается крайне редко, имеет благоприятное течение и лишь недавно была выделена в отдельную нозологию в классификации ВОЗ, до сих пор нет достаточной убедительной базы по применению лекарственных препаратов в этой группе пациентов и многие препараты не имеют зарегистрированных показаний к применению у детей. Поэтому терапия должна назначаться консилиумом врачей по жизненным показаниям.*

3.6 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ФЛ, после 3 циклов химиотерапии и после завершения всей программы лечения, **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 7.5 данных рекомендаций) для определения дальнейшей тактики ведения пациента [4,28].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

3.7 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Всем пациентам с ФЛ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей согласно существующим профильным рекомендациям [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ФЛ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии согласно существующим профильным рекомендациям [30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ФЛ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, **рекомендована** профилактика и лечение тошноты и рвоты в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения согласно существующим профильным рекомендациям [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ФЛ с выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемией (перенесенная тяжелая инфекция, IgG < 4 г/л) **рекомендовано** проведение заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным** 0,2-0,4 г/кг в/в каждые 3-4 недели в течение 12 месяцев для лечения вторичного иммунодефицита [33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

Обезболивание

- Пациентам с ФЛ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [35,36].

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

Диетотерапия

Не применяется.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Всем пациентам с ФЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ФЛ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у онколога или гематолога в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно, после 5 лет – каждые 2 года [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

6. Организация медицинской помощи

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

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

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

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

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении

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

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

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

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

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

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими

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

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-гематологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ФЛ, 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 ФЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

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

Показания для плановой госпитализации:

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

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).
2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
3. Развитие осложнений ФЛ: симптоматическую лимфаденопатию и органомегалию с риском развития тяжелых осложнений, нейролейкемию, специфический плеврит, хилоторакс, синдром компрессии верхней полой с признаками дыхательной недостаточности и другие осложнения, угрожающие жизни.
4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из стационара:

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

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

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Общие требования к морфологической диагностике лимфом

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

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

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала при обязательном предоставлении врачу-патологоанатому выписки из амбулаторной карты/истории болезни пациента. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах, тяжесть состояния пациента) при обосновании невозможности выполнения эксцизионной биопсии (отраженном в медицинской документации), объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор»-) биопсии. Пригодным для исследования является биоптат диаметром не менее 16 G, при длине опухолевого инфильтрата в ткани не менее 1,5 см. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала. Разделение материала между различными лабораториями категорически недопустимо. Протокол патолого-анатомического и иммуногистохимического исследования должен содержать:

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

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

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

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитометрии

могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов.

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

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

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

7.2 Патолого-анатомическая и иммуногистохимическая диагностика ФЛ

При ФЛ гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав опухолевых инфильтратов и характер роста опухоли. Согласно классификации ВОЗ 2017 г., цитологические типы 1 и 2 (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа при увеличении 400х) необходимо объединять. Большинство ФЛ относятся к 1-2 цитологическому типу. Реже (20%) встречается третий цитологический тип, который, в свою очередь, подразделяется на 3А (с присутствием центроцитов) и 3В (фолликулоподобные/нодулярные структуры, сформированные, среднего размера и крупными лимфоидными клетками с округло-овальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов). При гистологическом исследовании может быть выявлена гетерогенность опухоли: наличие участков ФЛ 1-2 цитологического типа и ФЛ 3 типа в различных соотношениях, и/или фокусов диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (признаки трансформации). В таких случаях следует

указывать долю площади опухоли, приходящуюся на ФЛ того или иного цитологического типа и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (в процентах). ФЛ 3В не может содержать полей крупных клеток с диффузным ростом, в этих случаях заключение следует формулировать как сочетание ФЛ 3В и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

В гистологическом заключении необходимо также описывать характер роста опухоли: фолликулярный/нодулярный (опухолевые фолликулы занимают более 75% площади лимфатического узла), нодулярно-диффузный (25%-75%) и преимущественно диффузный тип роста (менее 25%). Диффузный вариант ФЛ характерен для ФЛ паховых лимфатических узлов, протекающей с *del(1p)/mutTNFRSF14* при отсутствии *t(14;18)*. Эта опухоль обычно экспрессирует CD23.

ФЛ – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, BCL-6+, CD10+/-, BCL-2+, CD5-, CD23-/+, Cyclin D1-. В небольшой части случаев в клетках ФЛ BCL-2 не выявляется. Иногда это связано с наличием дефектной молекулы BCL-2, ее обнаружение возможно при использовании спектра клонов антител к BCL-2 (например, E17). При ФЛ 1-2 цитологического типа с преобладанием диффузного роста, а также при ФЛ 3 цитологического типа экспрессия CD10 может отсутствовать, что нередко сочетается с отсутствием экспрессии BCL-2. В этих случаях обычно дополняют диагностическую панель антител другими маркерами герминальной (фолликулярной) дифференцировки, например, HGAL (GCET2). При ФЛ 3 цитологического типа может присутствовать экспрессия MUM.1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 при ФЛ 1-2 цитологического типа обычно не превышает 20%; Ki-67 >30% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. При ФЛ 3 цитологического типа пролиферативный индекс может достигать 70-80%.

Для подтверждения диагноза ФЛ целесообразно цитогенетическое/FISH исследование для выявления *t(14;18)* или реаранжировки BCL-2. Вместе с тем, в около 10% ФЛ *t(14;18)* не выявляется.

Примерно в 1/3 случаев ФЛ отмечается трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, редко – в плазмобластную лимфому, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, ассоциированную с реаранжировкой MYC, BCL-2, В-лимфобластную лимфому.

ФЛ «детского» типа представляет собой ФЛ 3 цитологического типа (3А/3В, бластоидный вариант), характеризуется иммунофенотипом CD10+/-, BCL-6+ без экспрессии BCL-2 и MUM1, без реаранжировок BCL-2 и IRF4, встречается у

детей/подростков или молодых взрослых с преобладанием пациентов мужского пола, характеризуется I (реже II) клинической стадией, протекает с изолированной периферической лимфаденопатией (чаще шейные лимфатические узлы), может вовлекать кольцо Вальдейера.

ФЛ яичек чаще встречается у детей, иногда – у взрослых, характеризуется экспрессией CD10, BCL-6 при отсутствии BCL-2 и реаранжировки *BCL-2*, по клеточному составу представлена, как правило, 3 цитологическим типом.

ФЛ «дуоденального типа» диагностируется в тонкой, чаще 12-перстной, кишке, представлена ФЛ 1-2 цитологического типа с нодулярным ростом, протекает с вовлечением собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы, характеризуется иммунофенотипом: CD10+, BCL-2+, BCL-6+/-.

Лимфома, представленная крупными клетками с морфологией центробластов, с нодулярными/диффузными или нодулярно-диффузными участками опухолевого роста, мономорфной экспрессией MUM.1 и реаранжировкой *IRF4*, согласно классификации ВОЗ 2017 г., должна быть отнесена к крупноклеточной В-клеточной лимфоме с реаранжировкой *IRF4*. Эта лимфома характеризуется клинической картиной, сходной с ФЛ «детского типа».

7.3 Стадирование ФЛ

Стадирование ФЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (табл. 7.3.1).

Таблица 7.3.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) [38]:

Стадия	Поражение лимфоузлов	Экстранодальное поражение
Стадия I	Вовлечение одного ЛУ или одной группы ЛУ	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани без поражения ЛУ
Стадия II	Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы Стадия II bulky – стадия II с массивным поражением ЛУ	Локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани + поражение регионарных ЛУ по одну сторону диафрагмы

Стадия III	Вовлечение ЛУ по обе стороны диафрагмы или вовлечение ЛУ выше диафрагмы с поражением селезенки
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ либо поражение экстранодального органа или ткани + поражение нерегионарных ЛУ

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

7.4 Определение групп риска ФЛ

Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используются два варианта Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2) (таблица 7.4.1) [39–41]

Таблица 7.4.1 FLIPI и FLIPI-2

Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения*	> 4 зон**	Максимальный размер > 6 см
Возраст	> 60 лет	> 60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β-2 микроглобулина
Стадия	III-IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	< 12 г/дл	< 12 г/дл

* учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения

** зоны определяются согласно шаблону FLIPI

К группе низкого риска относятся пациенты с 0-1 фактором, промежуточного риска – 2 факторами, высокого риска – 3-5 факторами.

7.5. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [28].

Полная ремиссия (ПР):

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

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

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

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.
2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.

3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация

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

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

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

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Пациенту с подозрением на фолликулярную лимфому или с выявленной фолликулярной лимфомой при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов	Да/Нет
2.	Пациенту с подозрением на фолликулярную лимфому или с выявленной фолликулярной лимфомой при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций	
3.	Пациенту при установлении диагноза фолликулярной лимфомы, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена компьютерная томография шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) либо (при противопоказаниях против КТ или невозможности его выполнения) выполнены рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.	Да/Нет
4.	Пациенту с подозрением на фолликулярную лимфому, с подозрением на трансформацию фолликулярной лимфомы в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому выполнена биопсия (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза	Да/Нет
5.	Пациенту при подозрении или наличии подтвержденного диагноза фолликулярной лимфомы перед началом терапии выполнены получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а также получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.	Да/Нет

Список литературы

1. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
2. Armitage J.O. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma // Blood. 1997. Vol. 89, № 11. P. 3909–3918.
3. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Кравченко С.К. Фолликулярная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 43–52.
4. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 9–27.
5. Мухортова О.В. Использование ПЭТ/КТ при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 168–179.
6. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
7. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // Флебология. 2015. Vol. 4, № 2. P. 3–52.
8. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 268–278.
9. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко.

2018. P. 143–150.
10. Zelenetz A.D. et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2019.
 11. Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27, № Supp. 5. P. v83–v90.
 12. Campbell B.A. et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy // *Cancer.* 2010. Vol. 116, № 16. P. 3797–3806.
 13. Wilder R.B. et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51, № 5. P. 1219–1227.
 14. Brady J.L. et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: A collaborative study by ILROG // *Blood. American Society of Hematology*, 2019. Vol. 133, № 3. P. 237–245.
 15. Ardeshtna K.M. et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: An open-label randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 4. P. 424–435.
 16. Hiddemann W. et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2018. Vol. 36, № 23. P. 2395–2404.
 17. Cheson B.D. et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2018. Vol. 36, № 22. P. 2259–2266.
 18. Flinn I.W. 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. American Society of Hematology*, 2014. Vol. 123, № 19. P. 2944–2952.
 19. Dührsen U. et al. Rituximab maintenance therapy of follicular lymphoma in clinical practice // *Cancer Med.* Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 7, № 7. P. 2903–2912.
 20. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения // *Современная онкология.* 2011. Vol. 1. P. 10–15.
 21. Leonard J.P. et al. AUGMENT: A Phase III study of lenalidomide plus rituximab

- versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2019. Vol. 37, № 14. P. 1188–1199.
22. Sehn L.H. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 8. P. 1081–1093.
 23. Godfrey J., Leukam M.J., Smith S.M. An update in treating transformed lymphoma // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2018. Vol. 31, № 3. P. 251–261.
 24. Grignano et al. Radiotherapy of relapse-refractory follicular lymphoma // *Cancer/Radiotherapie*. Elsevier Masson SAS, 2018. Vol. 22, № 2. P. 126–130.
 25. Attarbaschi A. et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a “watch and wait” strategy after complete resection // *Ann. Hematol*. 2013. Vol. 92, № 11. P. 1537–1541.
 26. Liu Q. et al. Follicular lymphomas in children and young adults: A comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma // *Am. J. Surg. Pathol*. NIH Public Access, 2013. Vol. 37, № 3. P. 333–343.
 27. Kumar R. et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for Pediatric follicular lymphoma // *Pediatr. Blood Cancer*. Wiley-Liss Inc., 2011. Vol. 57, № 2. P. 317–320.
 28. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
 29. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
 30. Аapro М. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
 31. Орлова Р.В. et al. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // *Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии*. 2018. P. 494–501.
 32. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и

- лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 502–511.
33. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289–311.
 34. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London. 2016.
 35. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.
 36. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 278–288.
 37. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
 38. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 27. P. 3059–3067.
 39. Solal-Céligny P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index // Blood. 2004. Vol. 104, № 5. P. 1258–1265.
 40. Buske C. et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome // Blood. 2006. Vol. 108, № 5. P. 1504–1508.
 41. Federico M. et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 27. P. 4555–

- 4562.
42. Yelvington B.J. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. // *J. Adv. Pract. Oncol.* Harborside Press, 2018. Vol. 9, № 5. P. 530–534.
 43. Davies A. et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development // *Advances in Therapy.* Springer Healthcare, 2017. Vol. 34, № 10. P. 2210–2231.
 44. García-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.* Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 188, № 5. P. 661–673.
 45. Macdonald D. et al. A canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma // *Current Oncology.* Multimed Inc., 2017. Vol. 24, № 1. P. 33–39.
 46. Huang Y.H. et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31, № 22. P. 2765–2772.
 47. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
 48. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma // *Leukemia and Lymphoma.* 2009. Vol. 50, № 8. P. 1257–1260.
 49. Khorana A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // *Blood.* 2008. Vol. 111, № 10. P. 4902–4907.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Бабичева Лали Галимовна** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
2. **Тумян Гаяне Сергеевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
3. **Османов Евгений Александрович** – д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
4. **Кравченко Сергей Кириллович** – к.м.н., доцент, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества
5. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
6. **Стефанов Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник, зав. научно-организационным отделом, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
7. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
8. **Мякова Наталья Валерьевна** – д.м.н., профессор, Заместитель главного врача по лечебной работе, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.

- Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов
9. **Румянцев Александр Григорьевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов
 10. **Масчан Алексей Александрович** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Национального общества детских гематологов и онкологов
 11. **Птушкин Вадим Вадимович** – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов.
 12. **Байков Вадим Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
 13. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
 14. **Криволапов Юрий Александрович** – д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, член президиума Российского общества патологоанатомов
 15. **Коновалов Дмитрий Михайлович** – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов

16. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
17. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
18. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
19. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

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

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой

доказательств (табл. 4, 5).

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

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

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

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа.
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа.

3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль».
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

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

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

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

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

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

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

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ФЛ

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

Монотерапия ритуксимабом [15]**

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

R-CHOP [16]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [42–45]
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP [16]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [42–45]
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB [18]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [42–45]
- #Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

GB (режим лечения фолликулярной лимфомы) [17]

- Обинутузумаб**
 - Цикл 1: 1000 мг в/в кап., дни 1, 8 и 15
 - Циклы 2-6: 1000 мг в/в кап. в 1-й день
- #Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни

Лечение возобновляется на 29 день

G-СНОР (режим лечения фолликулярной лимфомы) [16]

- Обинутузумаб**
 - Цикл 1: 1000 мг в/в кап., дни 1, 8 и 15
 - Циклы 2-6: 1000 мг в/в кап. в 1-й день
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

G-CVP (режим лечения фолликулярной лимфомы) [16]

- Обинутузумаб**
 - Цикл 1: 1000 мг в/в кап., дни 1, 8 и 15
 - Циклы 2-6: 1000 мг в/в кап. в 1-й день
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1

- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R2 [21]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 первого цикла и в день 1 циклов 2-5
- #Леналидомид** 20 мг/день внутрь (при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин – 10 мг/день), дни 1-21

Лечение возобновляется на 29 день. Суммарно проводится 12 циклов.

Приложение А3.2. Значение маркеров вируса гепатита В при ФЛ

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

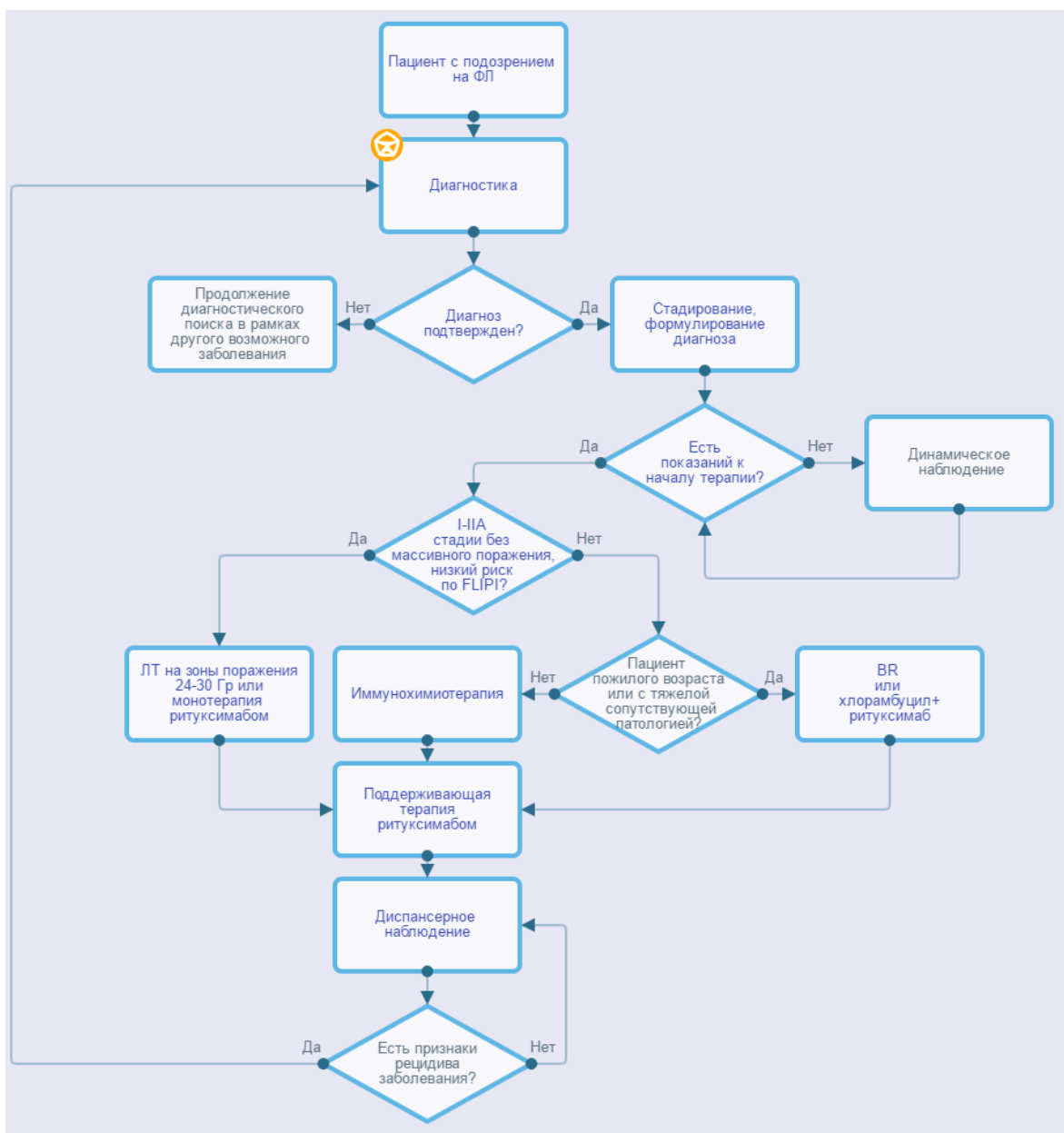
Таблица А3.2.1. Значение маркеров вирусного гепатита В

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

* При необходимости назначения анти-CD20 показан постоянный прием энтекавира** 0,5 мг/сут [46]. Энтекавир** назначают на весь период

лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром** после завершения терапии ритуксимабом** не определена. Если пациенту с ФЛ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира** нет необходимости. При развитии устойчивости к энтекавиру** показан переход на тенофовир**.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

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

Фолликулярная лимфома – самый частый вариант вялотекущих лимфом. Она составляет треть от всех случаев лимфом. Вялотекущие лимфомы растут очень медленно, но обычно не излечиваются полностью: лечение может остановить рост лимфомы, но со временем возникают рецидивы, которые требуют повторного лечения.

Очень часто, после установления диагноза, необходимости в немедленном лечении нет. В этом случае придерживаются тактики выжидательного наблюдения до тех пор, пока лимфома не начнет прогрессировать. Пациенты с вялотекущими лимфомами многие годы живут с болезнью. Эти годы представляют собой чередующиеся периоды ремиссий и рецидивов. Благодаря усилиям ученых и врачей, сегодня достигнуты большие успехи в лечении лимфом.

При фолликулярной лимфоме аномальные лимфоциты не погибают в отведенный им срок, а накапливаются в организме. Скорость накопления этих клеток отличается у разных пациентов. У некоторых после установления диагноза, фолликулярная лимфома существует годами и десятилетиями, не вызывая никаких серьезных симптомов. У других наблюдается довольно быстрая прогрессия и скоро появляются симптомы. Во многих случаях начинать лечение немедленно после установления диагноза нет необходимости. Лечение часто откладывается до тех пор, пока клетки опухоли не начнут расти быстрее. Иногда лечение проводят для купирования симптомов, связанных с локальным ростом опухоли. Сегодня фолликулярная лимфома не излечима, однако большинство пациентов живут многие годы, причем продолжительность их жизни такая же, как в общей популяции людей.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

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

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [47]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

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

Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных

Оригинальное название: The Deauville five point scale

Источник: Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009;50(8):1257-1260 [48]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка результатов ПЭТ/КТ исследования

Содержание и интерпретация: для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у пациентов с лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале [48]. При этом интенсивность накопления ¹⁸F-ФДГ в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени:

1 балл – характеризуется отсутствием накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге;

2 балла – накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения;

3 балла – накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени;

4 балла – накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;

5 баллов – накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

Также введено понятие X-баллов, характеризующих наличие очагов накопления ¹⁸F-ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна.

Интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville проводится комплексно с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других показателей ответа на лечение.

Приложение Г3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию

Оригинальное название:

Источник: Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111(10):4902-4907 [49]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

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