

Клинические рекомендации

## Фолликулярная лимфома

Кодирование по  
Международной статистической  
классификации болезней и  
проблем, связанных со здоровьем:  
C82, C85.9

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»  
Председатель ассоциации НГО, д.м.н., проф. Е.Н. Паровичникова
- Российское общество онкогематологов  
Председатель РООГ, академик РАН, д.м.н., проф. И.В. Поддубная
- Ассоциация онкологов России  
Президент АОР, академик РАН, д.м.н., проф. А.Д. Каприн
- Национальное общество детских гематологов и онкологов  
Президент РОО НОДГО, д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеева

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
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..	11
2.1 Жалобы и анамнез .....	11
2.2 Физикальное обследование.....	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	14
2.5 Иные диагностические исследования.....	16
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	19
3.1 Показания к началу терапии ФЛ .....	19
<b>3.2 Первая линия терапии ФЛ у пациентов старше 18 лет .....</b>	<b>20</b>
3.3 Консолидация ремиссии ФЛ у пациентов старше 18 лет .....	24
3.4 Лечение рецидивов и рефрактерных форм ФЛ у пациентов старше 18 лет.....	25
3.5 Лечение педиатрической ФЛ .....	32

3.6 Оценка ответа на лечение .....	32
3.7 Сопутствующая и сопроводительная терапия .....	33
<b>4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....</b>	<b>37</b>
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	38
6. Организация медицинской помощи .....	38
<b>7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....</b>	<b>41</b>
7.1 Патолого-анатомическая и иммуногистохимическая диагностика ФЛ.....	41
7.2 Стадирование ФЛ .....	43
7.3 Определение групп риска ФЛ .....	44
Критерии оценки качества оказания медицинской помощи .....	44
Список литературы.....	46
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	71
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	74
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	77
Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ФЛ старше 18 лет .....	77
Приложение А3.2. Значение маркеров вируса гепатита В при ФЛ.....	79
Приложение А3.3. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток .....	80
Приложение А3.4. CAR-T клеточная терапия .....	90
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	92
Приложение В. Информация для пациента .....	94
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	95

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).....	95
Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных.....	95
Приложение Г3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию .....	96
Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT .....	97
Приложение Г5. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI .....	98

## Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- Анти-CD20 МКА – анти CD-20 моноклональные антитела (CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторы)
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- аутоТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ВДХТ – высокодозная химиотерапия
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГКС - глюкокортикоиды
- 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
- ЕСОГ- шкала оценки общего состояния
- FLIPi – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы
- 18F-ФДГ - Флудезоксиглюкоза [18F]
- \*\* – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- # – препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в

инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл) Термины и определения

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

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

## **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)(q32;q21), однако для развития ФЛ необходимы дополнительные генетические и молекулярные события, а также вероятно иммунологическое воздействие на трансформированные лимфоидные клетки со стороны клеточного микроокружения.

### **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) неходжкинская 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

**C85.9** - неходжкинская лимфома неуточненного типа

#### **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/centробластов, 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 шести вариантов ФЛ ВОЗ 2017 [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. Тестикулярный тип ФЛ: крупноклеточная (3А цитологический тип), нет транслокации *t(14;18)*, нет экспрессии белка *BCL2*, нет реаранжировки гена *BCL2* и аномалий гена *TP53*, благоприятный прогноз, наличие экспрессии белка *BCL6* говорит об альтернативном молекулярном пути патогенеза (биологически отлична от нодальной ФЛ).
4. Крупноклеточная В-клеточная лимфома с реаранжировкой *IRF4*: как правило, вовлечены шейные лимфатические узлы и кольцо Вальдейра, тенденция к диссеминации минимальна, микрофолликулы, *CD10+*, *CD23+*, *BCL2* – слабая экспрессия или совсем отсутствует, нет *t(14;18)*, нет реаранжировки гена *BCL2*, но профиль экспрессии генов соответствует нодальной ФЛ, *del(1p36)* выявляется в большинстве случаев, но не является специфичной.
5. 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 отсутствует реаранжировка соответствующего гена. 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.

6. Первичная кожная лимфома фолликулярного центра – характеризуется локальным поражением кожи, отсутствием экспрессии BCL-2 и отсутствием t(14;18). Прогноз благоприятный, в случае локального поражения эффективно хирургическое лечение и лучевая терапия на зоны поражения.

Согласно новой классификации ВОЗ [5-е издание] [4] в состав ФЛ будут входить следующие варианты заболевания:

1. Фолликулярная В-клеточная опухоль in situ;
2. фолликулярная лимфома
  - 2.1. классическая ФЛ;
  - 2.2. ФЛ с нетипичными цитологическими признаками;
  - 2.3. ФЛ преимущественно с диффузным ростом;
  - 2.4. фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома;
3. фолликулярная лимфома педиатрического типа;
4. фолликулярная лимфома дуоденального типа.

Первичной кожной фолликулярной лимфоме посвящен отдельный раздел.

Впервые в 5-м издании классификации ВОЗ будет выделен новый вариант ФЛ – ФЛ с нетипичными признаками, включающий два подварианта: бластоидный и крупноклеточный вариант с цетроцитоподобными ядрами.

**Бластоидный вариант ФЛ** встречается крайне редко - в 2,7% случаев, имеет морфологические признаки лимфомы высокой степени злокачественности и не соответствует ни одному диагностическому критерию ФЛ (ни для ФЛЗА, ни для ФЛЗВ типа). В опухолевом биоптате визуализируются фолликулярный/нодулярный тип роста ФЛ, субстрат представлен крупными с клетками с расщепленным ядром или бластоидными клетками мелкого и среднего размера. Опухолевые клетки высоко экспрессируют MUM1 и Ki67, отсутствуют реаранжировки гена *BCL2* и часто

диагностируются реаранжировки гена *BCL6*. В терапии БВФЛ режимы R-CHOP менее эффективны, чем при ФЛ 1-2 цитологического типа с аналогичной группой риска по FLIP1.

**Крупноклеточный вариант ФЛ** с цетроцитоподобными ядрами характеризуется преобладанием в опухолевом субстрате крупных “расщепленных” клеток (центроцитов) и малым количеством центробластов. При малом увеличении в гистологическом препарате визуализируется фолликулярный/нодулярно-диффузный характер роста и часто - фолликулярный и/или межфолликулярный фиброз. При микроскопии опухолевые клетки представляют собой крупные расщепленные клетки с конденсированным хроматином и бледной цитоплазмой, ядрышки как правило отсутствуют. Средний диаметр ядра крупных расщепленных клеток составлял 10,1 мкм, что примерно в два раза больше нормальных лимфоцитов, и аналогично центробластам. Реаранжировка гена *BCL2* встречается в 83% случаев, иммуногистохимически опухолевые клетки экспрессируют *BCL2* (84%), *BCL6* (100%) и *CD10* (88%), *Ki67* в среднем составляет 81%. Наиболее эффективным режимом терапии является курс R-CHOP.

#### **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. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

**Критерии установления диагноза/состояния:** *диагноз 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. [1,5]. Учитывая доказанные различия в клиническом течении двух вариантов ФЛ – с наличием/отсутствием  $t(14;18)$ , прогностическую значимость  $t(14;18)$  в течении ФЛ и принципиально явные различия в противоопухолевом ответе, пациентам целесообразно выполнение цитогенетического исследования (стандартное СЦИ биоптата опухоли или FISH на отпечатках/гистосрезах с парафинового блока биоптата опухоли) для выявления  $t(14;18)$ . С целью исключения дополнительных генетических нарушений целесообразно исследование реаранжировок генов BCL-6 и SMYC (на отпечатках/гистосрезах с парафинового блока биоптата опухоли). [6-8].*

### **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, 5].

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

**Комментарии:** *сбор жалоб и анамнеза позволит определить характер течения заболевания (индолентный или агрессивный), а также дифференцировать симптомы, связанные с 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, 5].

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

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

## **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, 5]:
  - Общий (клинический) анализ крови развернутый с определением уровня общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов в крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, исследованием скорости оседания эритроцитов;
  - общий (клинический) анализ мочи;
  - анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: определение уровня активности лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня мочевой кислоты, мочевины, креатинина,

глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, калия, натрия, хлоридов, общего кальция, бета-2-микроглобулина) в крови и другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача);

- исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, определение международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровня фибриногена, плазминогена в крови, определение тромбинового времени в крови, определение активности антитромбина III в крови, определение концентрации Д-димера в крови, а также, при наличии возможности, определение международного нормализованного отношения (МНО), определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня плазминогена в крови.

**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 по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора) для возможности выполнения гемотрансфузии, при наличии показаний, до, во время или после терапии [3, 5].

**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, 5]:
  - молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus);

- молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1);
- 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 [5].

**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 спиральную компьютерную томографию (КТ) шеи, органов грудной полости, органов брюшной полости и малого таза (с внутривенным болюсным контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [5].

**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 [5]:

- Прицельную рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
- ультразвуковое исследование лимфатических узлов и комплексное ультразвуковое исследование 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 с туморотропными РФП (флуорезоксиглюкоза, [18F]) для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [9].

**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 [5].

**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 [5]:
  - Регистрацию электрокардиограммы;
  - 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, 5].

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

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

- *Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани мало информативны*
- *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 [10].*

*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 патологоанатомическому заключению представлены в разделе 7.1 данных рекомендаций. Описание патологоанатомической 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 [5]:**
  - *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 [5].

**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 тромбоэмболических 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 [11, 12].

**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 врача-акушера-гинеколога в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [5, 13].

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

- Женщинам детородного возраста с индолентным течением ФЛ при желании пациентки сохранить детородную функцию рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный для решения вопроса о возможности заготовки яйцеклеток перед началом химиотерапии и в последующем – проведении овариопротекции [5, 13].

**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  $\geq 3$  лимфатических зон с размерами лимфатических узлов  $\geq 3$  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 [14–18]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

- монотерапия ритуксимабом\*\* (R) (см. приложение А3.1) [19].

**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 болюсным контрастированием, позитронно-эмиссионной томографии.

Для снижения частоты локорегионарных рецидивов современная 3D-конформная дистанционная ЛТ должна проводиться на современных линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка.

При отсутствии линейных ускорителей электронов дистанционную ЛТ возможно проводить на дистанционных гамма-терапевтических аппаратах.

При проведении ЛТ необходимо использовать специальные фиксирующие приспособления для повышения точности и воспроизводимости укладок больных. Нужно выполнять объемное планирование с оконтуриванием легочной, сердечной тканей, контралатеральной молочной железы для минимизации дозовой нагрузки на них. Дозу в заданной мишени рассчитывают согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям МКРЕ-50, 62 и 83 [20], дозы в нормальных тканях ограничивают согласно данным QUANTEC, но без ущерба для покрытия планируемого лечебного объема [21].

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 введений 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 распространенными стадиями (III–IV), но с низкой опухолевой нагрузкой при наличии показаний к началу лечения **рекомендована** монотерапия ритуксимабом\*\* (см. приложение А3.1) с целью достижения ремиссии [19]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

- Ранее не получавшим лечение пациентам ФЛ 1-2 цитологического типа, с ранними стадиями (I–II) и генерализованными стадиями (III–IV) с большой опухолевой нагрузкой, а также пациентам с ФЛ 3 цитологического типа **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов системной лекарственной терапии (на выбор лечащего врача – см. приложение А3.1) [20 –24, 221]:

6 циклов СНОР + обинутузумаб\*\* или ритуксимаб\*\* + 2 дополнительных введения обинутузумаба\*\* или ритуксимаба\*\* соответственно (G/R - СНОР)(См. приложение А3).

6 циклов бендамустин\*\* + обинутузумаб\*\* или ритуксимаб\*\* (G/R - В)(См. приложение А3).

8 циклов CVP + обинутузумаб\*\* или ритуксимаб\*\* (G/R - CVP)(См. приложение А3).

**Уровень убедительности рекомендаций В (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.

Исследование III фазы GALLIUM сравнило эффективность и безопасность комбинации CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибитора третьего поколения обинутузумаба\*\* с различными режимами химиотерапии (CHOP, CVP или бендамустин\*\*), и дальнейшей поддерживающей терапией обинутузумабом\*\* или ритуксимабом\*\* у пациентов с генерализованными стадиями фолликулярной лимфомы.

Обновленные данные по ВБП (на момент медианы наблюдения 76,5 месяцев) демонстрируют устойчивость результатов: в группе обинутузумаба\*\* + химиотерапия 5-летняя ВБП была достоверно выше, чем в группе ритуксимаб\*\* + химиотерапия (ОР 0,76 (0,62-0,92),  $p=0,0043$ ). Риск прогрессирования, рецидива или смерти на 24% ниже в группе обинутузумаб\*\*-содержащей иммунохимиотерапии, чем в группе ритуксимаб\*\*-содержащей терапии. Пятилетняя ВБП составила 70,5% в группе обинутузумаба\*\* и 63,2% в группе ритуксимаба\*\* (на момент медианы наблюдения - 76,5 месяца).

Последние годы стандартом лечения первой линии большинства пациентов с ФЛ является иммунохимиотерапия. При выборе анти-CD20 МКА предпочтение отдается наиболее эффективным режимам – комбинациям с обинутузумабом\*\*.

Комбинация CHOP с обинутузумабом\*\* или ритуксимабом\*\* является предпочтительным режимом лечения пациентов с ФЛ III цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (короткий анамнез, повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, быстрое увеличение размеров опухолевых очагов). Эффективность режима анти-CD20 МКА и бендамустина\*\* сопоставима с режимом CD20 МКА и CHOP с несколько более благоприятным профилем токсичности.

- 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\*\* в комбинации с ритуксимабом\*\* [170]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

- или циклофосфида\*\* в монорежиме или ритуксимаб\*\* в монорежиме (см. приложение А3.1) [19, 183-184].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

- Пациентам с ФЛ с исходно массивным или экстранодальным (кости, мягкие ткани, кожа) поражением, достигшим частичной ремиссии, в случае невозможности выполнения в дальнейшем системной полихимиотерапии (наличие тяжелой сопутствующей патологии), **рекомендовано** выполнение лучевой терапии на остаточную опухоль, СОД 26-30 Гр [15-17]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

### **3.3 Консолидация ремиссии ФЛ у пациентов старше 18 лет**

- Пациентам с ФЛ с полной или частичной ремиссией после первой линии терапии с применением монотерапии ритуксимабом\*\* или химиотерапии с включением ритуксимаба\*\* или обинутузумаба\*\* рекомендовано проведение поддерживающей терапии [19, 20, 22, 25, 26].
  - поддерживающее лечение ритуксимабом\*\* 1 раз в 2 месяца в течение 2 лет, всего 12 введений для поддержания ремиссии [19, 25, 26].
  - Поддерживающее лечение обинутузумабом\*\* 1 раз в 2 месяца (начинать спустя 2 месяца с момента введения последней дозы индукционной терапии) в течение 2 лет, всего 12 введений [20, 22].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

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

*Для пациентов, которые получали режимы с бендамустином\*\*, поддерживающая терапия увеличивает риск инфекционных осложнений, поэтому при достижении полной ПЭТ-негативной ремиссии у пациентов с тяжелыми инфекционными осложнениями во время проведения индукционной терапии от поддерживающей терапии можно отказаться [27].*



- Пациентам с ФЛ с исходно массивным или экстранодальным (кости, мягкие ткани, кожа) поражением, достигшим частичной ремиссии, в случае невозможности выполнения в дальнейшем системной полихимиотерапии (наличие тяжелой сопутствующей патологии), **рекомендовано** выполнение лучевой терапии на остаточную опухоль, СОД 26-30 Гр [14-18].

**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\*\* [28].*

- Пациентам с рецидивом ФЛ рекомендовано начало терапии только при наличии как минимум одного из следующих признаков [3, 14, 15]:
  - поражение  $\geq 3$  лимфатических зон с размерами лимфатических узлов  $\geq 3$  см в диаметре;
  - любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky);
  - наличие признаков компрессии органов;
  - 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 наличием или без прогрессирования заболевания в течение первых 24 месяцев (POD24) показывает, что POD24 ассоциируется с высоким риском трансформации, рефрактерного течения и ранней летальностью, связанной с опухолью [29, 30].

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившемся менее чем через 6 месяцев после последнего введения ритуксимаба\*\*, при наличии показаний к началу лечения рекомендовано применение альтернативных вариантов химиотерапии (например, бендамустин\*\* после CHOP) в комбинации с обинутузумабом\*\* [24].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарий:** Ритуксимаб\*\*-рефрактерность\*\* после первой линии иммунохимиотерапии развивается у 25% пациентов [24]. Раннее прогрессирование заболевания (POD24) развивается у 20% пациентов, получивших первую линию иммунохимиотерапии [25]. Пациенты с POD24 входят в категорию ритуксимаб\*\*-рефрактерных, так как под ритуксимаб\*\*-рефрактерностью понимается отсутствие ответа или прогрессирование заболевания во время проведения ритуксимаб\*\*-содержащей терапии (в монорежиме или в составе иммунохимиотерапии) или прогрессирование в течение 6 месяцев после последнего введения ритуксимаба\*\*.

Рандомизированное исследование III фазы GADOLIN продемонстрировало высокую эффективность обинутузумаба\*\* при ФЛ, рефрактерной к ритуксимабу\*\*. 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\*\*, а также увеличить общую выживаемость пациентов, что

*позволяет рекомендовать обинутузумаб\*\* в комбинации с бендамустином\*\* и последующей поддерживающей монотерапией обинутузумабом\*\* 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 [26].*

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившемся позднее 6 месяцев после окончания терапии (в том числе поддерживающей терапии ритуксимабом\*\*) при наличии показаний к началу лечения рекомендовано проведение одного из следующих режимов лекарственной терапии (на выбор лечащего врача):
- применение альтернативных вариантов химиотерапии (например, бендамустин\*\* после СНОР) в комбинации с обинутузумабом\*\* или ритуксимабом\*\* [3, 10, 11, 24].

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

**Комментарий:** принимая во внимание факт, что прогрессирование ФЛ в течение первых 24 месяцев ассоциируется с низкой ОВ, при выборе анти-CD20 МКА предпочтение отдается наиболее эффективным режимам – комбинациям с обинутузумабом\*\*.

- применение комбинации ритуксимаба\*\* и #леналидомида\*\* (см. Приложение А3) [25].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

- Пациентам, кандидатам на трансплантацию, с распространенной стадией и высокой опухолевой нагрузкой в случае установления рефрактерности после окончания терапии 1 линии, рекомендована терапия по протоколам для лечения рецидивов агрессивных НХЛ (GEMOX, ICE, DHAP, ESHAP, GDP и др. в комбинации МКА (Моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство)) (см. клинические рекомендации по лечению агрессивных неходжкинских лимфом) и, в случае достижения полной ремиссии заболевания на терапию, проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с целью консолидации ремиссии (аутоТГСК) [33, 34, 35, 171, 185-188, 222].

**GEMOX, GDP в комбинации МКА - Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [171, 187, 223].**

**ICE, DHAP, ESHAP в комбинации МКА - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) [185-188, 222].**

- Пациентам с рецидивом менее чем через 24 месяца после начала индукционной терапии, являющимся кандидатами на трансплантацию, рекомендована терапия по протоколам для лечения рецидивов агрессивных НХЛ (GEMOX, ICE, DHAP, GDP и др. в комбинации МКА) (см. клинические рекомендации по лечению агрессивных неходжкинских лимфом). В случае достижения ремиссии заболевания показано выполнение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с целью консолидации ремиссии (аутоТГСК) [33, 34, 35, 171, 185-188, 222].

**GEMOX, GDP в комбинации МКА - Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [171, 187, 223].**

**ICE, DHAP, ESHAP в комбинации МКА - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) [185-188, 222].**

**Комментарий:** В группе пациентов ФЛ с рецидивом в первые 24 месяца после окончания терапии (POD24) увеличивается риск ранней летальности, связанной с опухолью. В данной когорте пациентов раннее проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК позволяет значимо увеличить ОВ и ВБП. Необходимость назначения в последующем поддерживающей терапии МКА требует дополнительного подтверждения, поскольку ассоциируется с выраженной гипогаммаглобулинемией и лейкопенией [36].

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся более чем через 24 месяца после окончания индукционной терапии при наличии показаний к началу лечения рекомендовано проведение одного из следующих режимов лекарственной терапии (на выбор лечащего врача):  
повторение химиотерапии первой линии или любой другой режим первой линии в комбинации с ритуксимабом\*\* или обинутузумабом\*\* [3, 14, 15, 27]

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

- применение комбинации ритуксимаба\*\* и #леналидомида\*\* (см. Приложение А3) [25].

**Уровень убедительности рекомендаций В (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/м<sup>2</sup> 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. против 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 ФЛ, кандидатам на трансплантацию с ранним рецидивом ФЛ, развившимся после аутоТГСК, при возможности, рекомендована аллогенная трансплантация костного мозга [37–42].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

- Пациентам с рецидивом ФЛ, ответившим на терапию рецидива, которым не показана аутоТГСК, рекомендована поддерживающая терапия анти-CD20 МКА [3, 14, 15, 20, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

*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 обинутуумаба\*\* и бендамустина\*\*, обинутуумаб\*\* применяется в дозе 1000 мг в/в каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания. Для пациентов, которые получали режимы с бендамустином\*\* (BR или GB), поддерживающая терапия увеличивает риск инфекционных осложнений, поэтому во время лечения необходимо мониторировать частоту и тяжесть инфекционных осложнений, концентрацию иммуноглобулинов и своевременно проводить коррекцию гипогаммаглобулинемии [44-45].

- Пациентам с рецидивом ФЛ, которые ранее получили, как минимум, две линии системной терапии, рекомендована монотерапия мосунетузумабом по следующей схеме: 1 мг в/в цикл 1 день 1; 2 мг в/в цикл 1 день 8; 60 мг в/в цикл 1 день 15 и цикл 2 день 1; 30 мг в/в день 1 циклы 3-8 (либо циклы 3-17 в случае отсутствия полного ответа после проведения 8 циклов), продолжительность цикла – 21 день [46, 182].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарий:** Несравнительное мультицентровое исследование II фазы GO29781 (n = 90) продемонстрировало высокую эффективность фиксированного курса монотерапии мосунетузумабом у пациентов с фолликулярной лимфомой, у которых развилось прогрессирование/рецидив заболевания после как минимум двух линий предшествующей терапии, включая CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторы и алкилирующие средства (L01A). Частота полного ответа по оценке независимого наблюдательного комитета – ННК (основной критерий эффективности) составила 60% (95% ДИ 49,1–70,1), частота объективного ответа – 80% (95% ДИ 70,3–87,8). При достижении полного ответа после окончания 8 курсов терапии мосунетузумабом, лечение прекращалось; в случае достижения частичного ответа или стабилизации заболевания полный курс лечения составлял 17 циклов [46]. При медиане наблюдения в 27 месяцев медиана длительности ответа и медиана выживаемости без прогрессирования ответа не была достигнута [47]. В сравнительном исследовании по оценке эффективности монотерапии мосунетузумабом в третьей или последующей линии терапии фолликулярной лимфомы (когорты клинического исследования GO29781) по сравнению с данными реальной клинической практики третьей или последующей линии терапии фолликулярной лимфомы (внешняя контрольная когорты) было показано достоверное преимущество по частоте полного ответа (60% vs 33%, отношение риска 3,18; 95%

ДИ, 1.41–7.17) и общей выживаемости (отношение риска 0,43, 95% ДИ 0,19–0,94) [182].

- Пациентам с рецидивом ФЛ, которые ранее получили, как минимум, две линии системной терапии, может быть проведена анти-CD19 CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) терапия в специализированных центрах (предпочтительнее после мосунетузумаба) [48-50].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий:** В несравнительном многоцентровом исследовании II фазы ZUMA-5 (ФЛ  $n = 127$ , ЛКМЗ  $n=31$ ) было показано, что применение анти-CD19 клеток с химерным антигенным рецептором у пациентов с  $p/r$  индолентными лимфомами привело к достижению частоты общего ответа у 92% больных, при этом частота полных ремиссий составила 80%. В обновленном анализе при медиане наблюдения 41 месяц 3-летняя ОВ и БПВ составили 75% и 65% соответственно. БПВ не была достигнута у пациентов без признаков POD24 и составила 40 месяцев у пациентов с POD24 [48, 49].

В несравнительном многонациональном исследовании II фазы ELARA продемонстрирована высокая эффективность применения анти-CD19 клеток с химерным антигенным рецептором у пациентов с  $p/r$  ФЛ после двух или более линий терапии, в том числе после ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 29 месяцев среди 94 пациентов, ответивших на лечение, частота общего ответа составила 86%, процент полных ремиссий – 68%. Медиана БПВ не была достигнута. Двухлетняя ОВ и БПВ составили 88% и 57% соответственно [50].

- Пациентам с верифицированной при повторной биопсии трансформацией ФЛ в ДВКЛ рекомендована следующая тактика, в зависимости от предшествовавшего лечения [14, 15]:
  - в случае отсутствия применения иммунохимиотерапии в дебюте (наблюдательная тактика, монотерапия ритуксимабом\*\*, лучевая терапия) рекомендуется использование режима R-CHOP.
  - 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 (терапия пациентов - кандидатов для выполнения аутоТГСК) и/или лучевой терапии на зоны

исходного поражения (при достижении или частичной ремиссии) (терапия пациентов - не кандидатов для выполнения аутоТГСК).

**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 2 фракции с паллиативной целью [14, 15].

**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 [172, 189, 190].

**Уровень убедительности рекомендаций С (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 [51-53].

**Уровень убедительности рекомендаций С (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, 54].

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

### **3.7 Сопутствующая и сопроводительная терапия**

- Пациентам с ФЛ при проведении курсов химиотерапии с высоким риском фебрильной нейтропении (ФН), превышающем 20%, или с промежуточным риском ФН 10-20% с наличием факторов риска, **рекомендована** первичная профилактика фебрильной нейтропении колониестимулирующими факторами (колониестимулирующие факторы (L03AA) по АТХ классификации) [55–68, 173, 191, 198].

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

**Комментарии:** профилактическое назначение колониестимулирующих факторов (L03AA): филграстим\*\* 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24-72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надир или #пэгфилграстим в дозе 6 мг или #эмпэгфилграстим\*\* (у взрослых) в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей.

- Пациентам с ФЛ после зафиксированного ранее эпизода ФН, дозолимитирующей афебрильной нейтропении (после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы) **рекомендована** вторичная профилактика фебрильной нейтропении колониестимулирующими факторами (L03AA) [55–68].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

- Пациентам с ФЛ при вторичных иммунодефицитах рекомендовано проведение заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным\*\* 0,2–0,4 г/кг в/в каждые 3–4 нед. в течение 12 мес. для лечения вторичного иммунодефицита [69, 70, 193, 199–200]. Либо в четырехкратно меньшей дозе 0,05–0,1 г/кг еженедельно при применении подкожных форм #иммуноглобулина человека нормального\*\* (средняя

доза 0,2-0,4 г/кг за 4 недели) [69, 70, 193]. Подкожное введение иммуноглобулина человека нормального\*\* вызывает меньше системных нежелательных явлений, обеспечивает стабильные уровни Ig, а самостоятельное введение иммуноглобулина человека нормального\*\* в домашних условиях является преимуществом для ряда пациентов [71, 72].

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

**Комментарий:** терапия проводится под контролем уровня IgG каждые 6 мес., пересмотр дозы каждые 6 мес. После завершения терапии проводится пожизненное мониторинг уровня IgG 1 раз в год, в случае повторного снижения IgG <4 г/л выполняются повторные курсы заместительной терапии аналогичным препаратом в аналогичном режиме в течение 12 мес.

- Всем пациентам с ФЛ с исход массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей согласно существующим профильным рекомендациям [39].

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

- Пациентам с ФЛ на фоне приема глюкокортикоидов **рекомендовано** проведение профилактики язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [73, 177].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)**

- Пациентам с ФЛ при проведении цитотоксической химиотерапии, при развитии геморрагических, инфекционных осложнений, анемии, тромбоцитопении, индуцированных проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями, для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при гиперлейкоцитозе, при выполнении различных манипуляций (трепанобиопсия, спинномозговая пункция, установка ЦВК и пр.) в условиях тромбоцитопении, рекомендуется заместительная гемотрансфузионная терапия тромбоконцентратом, эритроцитной взвесью, свежезамороженной плазмой (СЗП), факторами свертывания крови VIII (B02BD по АТХ классификации), ингибиторами протеаз, антифибринолитическими средствами (B02A по АТХ классификации) [205].

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

**Комментарий:** при гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови (лейкозы, лимфомы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия и др), с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками:

- о лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до  $1 \times 10^6$  клеток;
- о облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр);
- о ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов;
- о после исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.
- о Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови представлены в разделе А3 справочная информация.
- 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 [75-81].

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

- Пациентам с ФЛ и факторами риска тромботических осложнений с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется применение антикоагулянтов (B01 Антитромботические средства по АТХ классификации), методов физического воздействия (эластическая компрессия нижних конечностей, прерывистая пневмокомпрессия нижних конечностей) [[11-12, 82-88, 175, 201].

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

- 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 [82-83].

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

Пациентам старше 18 лет с ФЛ, получающим терапию мосунетузумабом, рекомендована профилактика и премедикация в соответствии с инструкцией - общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) как минимум, в течение первых двух циклов, для снижения риска развития синдрома выброса цитокинов (СВЦ) [46-47].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарий:** *Следует осуществлять мониторинг пациентов, получающих терапию мосунетузумабом, на предмет признаков или симптомов синдрома выброса цитокинов (СВЦ). Наиболее частые клинические проявления СВЦ: пирексия, озноб, артериальная гипотензия, тахикардия, гипоксия и головная боль. Вероятность развития СВЦ наибольшая в дни 1 и 15 цикла 1 терапии мосунетузумабом. Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от проявлений СВЦ. При подозрении на СВЦ или инфузионную реакцию следует провести лечение глюкокортикоидами (дексаметазон\*\* в/в (или эквивалентный препарат), 10 мг каждые 6 часов до наступления клинического улучшения) и/или тоцилизумабом\*\* (в/в, в дозе 8 мг/кг, но не более 800 мг за одну инфузию) в зависимости от показаний. При отсутствии клинического улучшения признаков и симптомов СВЦ после первой дозы тоцилизумаба\*\*, вторая доза может быть введена через 8 часов (максимум 2 дозы на одно явление СВЦ и не более 3 доз в течение 6 недель)[46-47].*

- Пациентам с ФЛ при проведении цитотоксической химиотерапии для профилактики водно-электролитных нарушений рекомендуется нутритивная поддержка комплексами микроэлементов для парентерального введения, растворами кристаллических аминокислот, растворами углеводов, жировыми эмульсиями, готовыми сбалансированными смесями для перорального приёма (полимерные, олигомерные) в зависимости от вида нарушения питания [157 -162].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Для пациентов с ФЛ детородного возраста рекомендуется обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ооцитов/эмбрионов перед началом терапии [203].

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

- Для пациенток с ФЛ – девочек и молодых женщин, у которых планируется лучевая терапия на подвздошную область, рекомендуется рассмотрение вопроса о необходимости гомолатеральной овариопексии для защиты яичников [204].

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

**Комментарий:** овариопексия особенно показана, если ожидаемая доза облучения на яичники составит более 5 Гр, так как при этом может возникнуть длительная дисфункция яичника. Этого можно избежать, если лучевая терапия проводится с противоположных полей в СОД 20 Гр и яичник находится, как минимум, на расстоянии 2 см от границы лучевой области.

При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой. Процедура выполняется врачом-хирургом после консультации врача-радиолога до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

У пациентов с ФЛ при проведении цитотоксической химиотерапии, в межкурсовых интервалах, после трансплантации ГСК, при проведении таргетной и клеточной терапии могут развиваться различные критические состояния вследствие разнообразных причин. Критическими синдромами, требующими перевода в ОРИТ являются: сепсис, септический шок (СШ), ОДН, ОПН, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому или геморрагическому типу, синдром массивного лизиса опухоли, жизнеугрожающее нарушение сердечного ритма, массивное желудочно-кишечное кровотечение. Для лечения жизнеугрожающих осложнений у гематологических пациентов в ОРИТ чаще всего используют следующие методы поддержания жизнеобеспечения: ИВЛ у 50-66% больных; вазопрессорная терапия у 8-75,6% больных, заместительная почечная терапия у 3,2-61% больных [206-207].

**4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

- Всем пациентам с ФЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [74].

**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 медицинских 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 врача-онколога или врача-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 [2-4].

**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 (комплексное) 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 «гематология» и «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-гематологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичном гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента ФЛ или подозрении на ФЛ 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 гематологической/онкологической помощи либо в первичный гематологический кабинет, первичное гематологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-гематолог/онколог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При выявлении ФЛ или подозрении на ФЛ в ходе оказания скорой медицинской

помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами/онкологами 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 профилактику, диагностику, лечение гематологических 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 врачами-гематологами/онкологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. 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 «гематология», определяются врачом-гематологом/онкологом/консилиумом врачей 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, нейрорлейкемию, 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.

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

#### **7.1 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 *del1p/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 и формирования тактики ведения пациентов целесообразно цитогенетическое/FISH исследование для выявления t(14;18) или реаранжировки *BCL-2*. Вместе с тем, в 10-20% ФЛ t(14;18) не выявляется.

С целью исключения дополнительных генетических нарушений целесообразно исследование реаранжировок генов *BCL-6* и *СМΥС* (на отпечатках/гистосрезах с парафинового блока биоптата опухоли).

При поражении костного мозга в качестве дополнения к традиционным методам исследования (трепанобиопсия, миелограмма, иммунофенотипирование) для мониторинга минимальной остаточной болезни, рекомендуется при возможности исследование В-клеточной клональности методом ПЦР и транслокации *BCL2::IGH* методом ПЦР.

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.

## **7.2 Стадирование ФЛ**

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

**Таблица 7.2.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) [54]:**

<b>Стадия</b>	<b>Поражение лимфоузлов</b>	<b>Экстранодальное поражение</b>
<b>Стадия I</b>	Вовлечение одного ЛУ или одной группы ЛУ	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани без поражения ЛУ
<b>Стадия II</b>	Вовлечение $\geq 2$ групп ЛУ по одну сторону диафрагмы <b>Стадия II bulky</b> – стадия II с массивным поражением ЛУ	Локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани + поражение регионарных ЛУ по одну сторону диафрагмы
<b>Стадия III</b>	Вовлечение ЛУ по обе стороны диафрагмы или вовлечение ЛУ выше диафрагмы с поражением селезенки	
<b>Стадия IV</b>	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

### **7.3 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) [84-86]

**Таблица 7.3.1 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 $\beta$ -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.

### **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	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов	
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 выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: определение уровня активности лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня мочевого кислоты, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, калия, натрия, хлоридов, общего кальция, бета-2--микроглобулина) в крови	Да/Нет
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 Прицельная 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)	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза	
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. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022

Jun 22. PMID: 35732829; PMCID: PMC9214472.

5. 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. Р. 9–27.
6. Zhu Z, Li T, Zhang X, Zhang Z, et al. Molecular and clinical progress in follicular lymphoma lacking the t(14;18) translocation (Review). *Int J Oncol* 56: 7-17, 2020.
7. Katzenberger T, Kalla J, Leich E, et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p-36. *Blood*. 113:1053–1061. 2009.
8. Nann D, Ramis-Zaldivar JE, Müller I, et al. Follicular lymphoma t(14;18)-negative is genetically a heterogeneous disease. *Blood Adv*. 2020 Nov 24;4(22):5652-5665. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002944. PMID: 33211828; PMCID: PMC7686888.
9. 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. Р. 168–179.
10. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
11. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // *Флебология*. 2015. Vol. 4, № 2. Р. 3–52.
12. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 268–278.
13. 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. Р. 143–150.
14. Zelenetz A.D. et al. B-cell lymphomas. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Version 2.2024 — April 30, 2024.

15. Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249059.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Ardeschna 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения // *Современная онкология.* 2011. Vol. 1. P. 10–15.
25. 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.
26. 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.
  27. Shafat T, Grupel D, Porges T, Levi I, Yagel Y, Neshet L. Treatment with obinutuzumab leads to worse outcomes in haematological patients diagnosed with Omicron variant COVID-19. *Br J Haematol.* 2022 Sep;198(5):826-829. doi: 10.1111/bjh.18315. Epub 2022 Jun 19. PMID: 35718461; PMCID: PMC9350211.
  28. 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.
  29. Casulo C, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood.* 2022 Mar 17;139(11):1684-1693. doi: 10.1182/blood.2020010263. PMID: 34614146; PMCID: PMC9974165.
  30. Casulo C, et al.. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 10;33(23):2516-22. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534. Epub 2015 Jun 29. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1430. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1430. PMID: 26124482; PMCID: PMC4879714.
  31. Metzner B., Pott C., Müller T et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2021;00:1–10.
  32. Vít Procházka 1, Tomáš Papajík 1, Andrea Janíková et al. Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. *Leuk Lymphoma.* 2017 Mar;58(3):601-613. doi: 10.1080/10428194.2016.1213834. Epub 2016 Sep 25.
  33. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Барях Е.А. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови в первой ремиссии фолликулярной лимфомы как «терапия спасения» пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Результаты первого проспективного исследования. *Современная Онкология.* 2016; 18 (5): 31–32.

34. Беляева А.В., Габеева Н.Г., Смольянинова А.К. и соавт. Опыт применения высокодозной полихимиотерапии в первой линии лечения у больных фолликулярной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза. Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 61.
35. Jiménez-Ubieto A, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1631-1640. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021. Epub 2017 May 19. PMID: 28533060.
36. Casulo C, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jun;24(6):1163-1171. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29242111; PMCID: PMC5993598.
37. Grignano et al. Radiotherapy of relapse-refractory follicular lymphoma // *Cancer/Radiotherapie*. Elsevier Masson SAS, 2018. Vol. 22, № 2. P. 126–130.
38. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
39. 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.
40. Барях Е.А. et al. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010. Vol. 3, № 2. P. 138–143.
41. Smith SM, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018 Jun 15;124(12):2541-2551. doi: 10.1002/cncr.31374. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29645093; PMCID: PMC5990449.
42. Maura F, Farina L, Corradini P. The Role of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma in The New Drugs Era. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Sep 1;8(1):e2016045. doi: 10.4084/MJHID.2016.045. PMID: 27648208; PMCID: PMC5016019.
43. Salles, Gilles, et al. "Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour

- burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial." *The Lancet* 377.9759 (2011): 42-51.
- 44 Casulo, Carla, et al. "Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study." *Journal of Clinical Oncology* 33.23 (2015): 2516.
  - 45 Pott C, et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia*. 2020 Feb;34(2):522-532. doi: 10.1038/s41375-019-0559-9. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31462735; PMCID: PMC7214251.
  46. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022; 23(8): 1055-1065.
  47. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received  $\geq 2$  Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study [abstract]. *Blood* 2022; 140: 1467-1470.
  48. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34895487>.
  49. Neelapu SS, Chavez J, Sehgal AR, et al. 3-Year Follow-up Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood* 2022;140:10380-10383. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-156120>.
  50. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28:325-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34921238>.
  51. 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.
  52. 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.
53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // *Blood.* American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.
  57. Giralt S. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* Elsevier, 2014. Vol. 20, № 3. P. 295–308.
  58. Stiff P.J. et al. Transplanted CD34 + Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma // *Biol. Blood Marrow Transplant.* Biol Blood Marrow Transplant, 2011. Vol. 17, № 8. P. 1146–1153.
  59. Passos-Coelho J.L. et al. Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte- macrophage colony-stimulating factor mobilization // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 1995. Vol. 13, № 3. P. 705–714.
  60. Hohns S. et al. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. // *Exp. Hematol.* 1993. Vol. 21, № 4. P. 508–514.
  61. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Варламова Е.Ю., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Грецов Е.М., Калинин Н.Н., Варламова С.В., Клясова Г.А., Тихонова Л.Ю. С.В.Г. Мобилизация гемопоэтических клеток крови у больных миеломной болезнью // *Проблемы гематологии и переливания.* 2003. P. 55–56.
  62. Olivieri A. et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple

- myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, № 3. P. 342–351.
63. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
  64. Costa L.J. et al. Pegfilgrastim-versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: Efficacy and cost analysis // Transfusion. Transfusion, 2012. Vol. 52, № 11. P. 2375–2381.
  65. Dale D.C. et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim // Supportive Care in Cancer. Springer Verlag, 2018. Vol. 26, № 1. P. 7–20.
  66. Smith T.J. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 28. P. 3199–3212.
  67. Bilgin Y.M., De Greef G.E. Plerixafor for stem cell mobilization: The current status // Current Opinion in Hematology. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 23, № 1. P. 67–71.
  68. Бабенецкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А. З.А.Ю. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами циклофосфамид и цитарабин в сочетании с колониестимулирующим фактором у больных множественной миеломой, кандидатов для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. 2017. № 62(4). P. 180-187.
  69. Reiser M, Borte M, Huscher D, Baumann U, Pittrow D, Sommer C, Stangel M, Fasshauer M, Gold R, Hensel M. Management of patients with malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice: Long-term data of the SIGNS study. Eur J Haematol. 2017 Aug;99(2):169-177. doi: 10.1111/ejh.12900. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28467615.
  70. Benbrahim O, Viillard JF, Choquet S, Royer B, Bauduer F, Decaux O, Crave JC, Fardini Y, Clerson P, Lévy V. A French observational study describing the use of human polyvalent immunoglobulins in hematological malignancy-associated secondary immunodeficiency. Eur J Haematol. 2018 Jul;101(1):48-56. doi: 10.1111/ejh.13078. Epub 2018 May 17. PMID: 29644723.
  71. Jolles, S, Michallet, M, Agostini, C, et al. Treating secondary antibody deficiency in

- patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol.* 2021; 106: 439– 449. <https://doi.org/10.1111/ejh.13580>.
72. 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. Р. 289–311.
73. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4, № 5. P. e004587.
74. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
75. 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. Р. 502–511.
76. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial // *J. Support. Oncol. J Support Oncol*, 2011. Vol. 9, № 5. P. 188–195.
77. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // *N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*, 2016. Vol. 374, № 14. P. 1356–1367.
78. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London.* 2016.
79. Basch E. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol. J Clin Oncol*, 2011. Vol. 29, № 31. P. 4189–4198.
80. Hesketh P.J. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology*, 2017. Vol. 35, № 28. P. 3240–3261.
81. Razvi Y. et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients // *Supportive Care in Cancer. Springer Verlag*, 2019. Vol. 27, № 1. P. 87–95.
82. 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.
83. 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.
  84. Solal-Céligny P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index // *Blood*. 2004. Vol. 104, № 5. P. 1258–1265.
  85. 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.
  86. 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.
  87. Sanfilippo K.M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 143. P. 86–90.
  88. Park L.C. et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: Results from a prospective cohort study with Asian population // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2012. Vol. 130, № 3. P. e6.
  89. SPIRIN M., GALSTYAN G., DROKOV M. Central venous access in lymphoma patients (pts) with superior vena cava syndrome (SVCS) // *INTENSIVE CARE Med. Exp.* 2019. Vol. 7, № Suppl. 3:001341. P. 388–389.
  90. Pluschnig U. et al. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. // *Memo. Springer*, 2016. Vol. 9, № 4. P. 226–230.
  91. Zeidler K. et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. // *Transfusion*. 2011. Vol. 51, № 11. P. 2269–2276.
  92. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters: history, implantation technique and complications. // *J Vasc Bras*. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
  93. Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of

- long-term central venous catheters // *Am. J. Surg.* Elsevier Ltd, 2017. Vol. 213, № 5. P. 837–848.
94. Ettinger D.S. et al. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021. 2020.
- Conn H.O., Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. // *J. Intern. Med.* *J Intern Med*, 1994. Vol. 236, № 6. P. 619–632.
95. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology*. *Gastroenterology*, 1990. Vol. 99, № 2. P. 345–351.
96. Ивашкин В.Т. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Vol. 30, № 1. P. 49–70.
97. Scally B. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 3, № 4. P. 231–241.
98. Hu Z.-H. et al. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Saudi J. Gastroenterol.* Medknow Publications, 2017. Vol. 23, № 1. P. 11.
99. Poynard T., Lemaire M., Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995. Vol. 7, № 7. P. 661–665.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
  104. 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.
  105. Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29, № Supp. 4. P. iv264–iv266.
  106. Hua Q., Zhu Y., Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to b-cell non-hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: A meta-analysis // *J. Chemother.* 2015.
  107. Dawson K. et al. Managing infusion-related reactions for patients with chronic lymphocytic leukemia receiving obinutuzumab // *Clin. J. Oncol. Nurs. Oncology Nursing Society*, 2016. Vol. 20, № 2. P. E41–E48.
  108. Leblond V. et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb green study // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 11. P. 1889–1898.
  109. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // *Journal of Nephrology*. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.
  110. Шихмирзаев Т.А. et al. Фармакопрофилактика трансфузионных реакций // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2018. Vol. 13, № 2. P. 95–99.
  111. Аксельрод Б.А. et al. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови // *Гематология и трансфузиология*. 2018. Vol. 63, № 4. P. 372–435.
  112. Yeral M. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. // *Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol. Galenos Yayınevi*, 2015. Vol. 32, № 1. P. 51–57.
  113. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published

- Prospective Studies // Mayo Clin. Proc. Elsevier, 2006. Vol. 81, № 9. P. 1159–1171.
114. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
115. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.
116. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
117. Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. 2012. № 10. P. 1491–1499.
118. Цепенщиков Л., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.
119. Linder L.E. et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. // JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr. 1984. Vol. 8, № 4. P. 399–406.
120. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.
121. Taal M.W., Chesterton L.J., McIntyre C.W. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis // Nephrol. Dial. Transplant. Oxford University Press, 2004. Vol. 19, № 6. P. 1542–1545.
122. Lobato E.B. et al. Cross-sectional area of the right and left internal jugular veins. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1999. Vol. 13, № 2. P. 136–138.
123. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
124. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. № 3. P. 164–171.
125. Bannon M.P., Heller S.F., Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. // Risk Manag. Healthc. Policy. Dove Press, 2011. Vol. 4. P. 27–39.
126. Milling T.J. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial\* // Crit. Care Med. 2005. Vol. 33, № 8. P. 1764–1769.
127. Sharifi M. et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin- Induced

- thrombocytopenia // *Thromb. Res.* Elsevier Ltd, 2015. Vol. 135, № 4. P. 607–609.
128. Roila F. et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference // *Annals of Oncology.* Ann Oncol, 2006. Vol. 17, № 1. P. 20–28.
129. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. // *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Практика* / ed. Савченко В.Г. Москва, 2018. P. 333–358.
130. Галстян Г.М. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИН К-ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ — ПАТОГЕНЕЗ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ. // *Гематология и трансфузиология.* 2012. Vol. 27, № 2. P. 7–21.
131. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
132. Ikeda K. et al. Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study // *Transfusion Medicine Reviews.* W.B. Saunders, 2018. Vol. 32, № 3. P. 186–194.
133. Sutherland D.R. et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry // *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research.* J Hematother, 1996. Vol. 5, № 3. P. 213–226.
134. Enric Carreras D.C., Mohty Mohamad K.N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019. 702 p.
135. Frankiewicz A. et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. // *Contemp. Oncol. (Poznan, Poland).* Termedia Publishing, 2018. Vol. 22, № 2. P. 113–117.
136. Caballero M.D. et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors // *Bone Marrow Transplant.* Bone Marrow Transplant, 1997. Vol. 20, № 6.
137. Mills W. et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. // *J. Clin. Oncol.* J Clin Oncol, 1995. Vol. 13, № 3. P. 588–595.
138. Colita A. et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On

- Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation // Front. Oncol. Front Oncol, 2019. Vol. 9. P. 892.
139. Sharma A. et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. // Springerplus. Springerplus, 2013. Vol. 2. P. 489.
  140. Perz J.B. et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2007. Vol. 39, № 1. P. 41–47.
  141. Ramzi M. et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. // Exp. Clin. Transplant. Exp Clin Transplant, 2012. Vol. 10, № 2. P. 163–167.
  142. Visani G. et al. XRCC1 399GG genotype predicts significantly longer overall survival in resistant lymphoma patients treated with Benda-EAM and ASCT // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 55, № 4. P. 818–820.
  143. Visani G. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. // Blood. 2011. Vol. 118, № 12. P. 3419–3425.
  144. Auner H.W. et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: Comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma // Ann. Hematol. Ann Hematol, 2002. Vol. 81, № 7. P. 374–377.
  145. Gil L., Styczynski J., Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors analysis and outcome // Infection. Infection, 2007. Vol. 35, № 6. P. 421–427.
  146. Eleutherakis-Papaiakovou E. et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: Results of a single institution, randomized phase 2 trial // Am. J. Hematol. Am J Hematol, 2010. Vol. 85, № 11. P. 863–867.
  147. Khorana A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // Blood. 2008. Vol. 111, № 10. P. 4902–4907.
  148. Gratwohl A. The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.
  149. Sorror M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity

- index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. // *Blood*. The American Society of Hematology, 2005. Vol. 106, № 8. P. 2912–2919.
150. Sorror M.L. et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study // *Biol. Blood Marrow Transplant*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 21, № 8. P. 1479–1487.
151. Neumann S. et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DG // *Annals of Hematology*. Ann Hematol, 2013. Vol. 92, № 4. P. 433–442.
152. Moghnieh R. et al. Bacteraemia post-autologous haematopoietic stem cell transplantation in the absence of antibacterial prophylaxis: a decade's experience from Lebanon // *Infection*. Urban und Vogel GmbH, 2018. Vol. 46, № 6.
153. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // *Терапевтический архив*. 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.
154. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
155. Terpos E. et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 10. P. 1254–1266.
156. Maertens J. et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press, 2016. Vol. 71, № 9. P. 1–8.
157. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В. Х.А.Ж.. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // *RUSSCO*. 2017. P. 524–532.
158. Virizuela J.A. et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report // *Clin. Transl. Oncol*. Springer-Verlag Italia s.r.l., 2018. Vol. 20, № 5. P. 619–629.
159. Бесова Н.С., Борисова Т.Н., Ларионова В.Б., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Попова Т.С., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В., Ткачев С.И.,

- Тюляндин С.А. Ш.А.И. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. 2014.
160. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
161. Cambor-Álvarez M. et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos // Nutr. Hosp. ARAN Ediciones, 2018. Vol. 35, № 1.
162. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.
163. 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.
164. 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.
165. Khorana AA, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216292; PMCID: PMC2384124.
166. Gratwohl A. The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.
167. Sorror M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. // Blood. The American Society of Hematology, 2005. Vol. 106, № 8. P. 2912–2919.
168. Sorror M.L. et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study // Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc., 2015. Vol. 21, № 8. P. 1479–1487.
169. Савченко В.Г., Абдулкадыров К.М., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Голенков А.К., Кохно Алина Владимировна, Сысоева Е.П., Савинова М.Т., Шелехова Т.В., Финогенова Н.А., Зубаровская Л.С., Капланов К.Д., Кравченко Е.Г., Лопатина Е.Г. Открытое многоцентровое исследование деферазирокса в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов с миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий // Гематология и трансфузиология. 2015. №4. URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/otkrytoe-mnogotsentrovoye-issledovanie-deferaziroksa-v-lechenii-posttransfuzionnoy-peregruzki-zhelezom-u-patsientov-s> (дата обращения: 28.06.2024). №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otkrytoe-mnogotsentrovoye-issledovanie-deferaziroksa-v-lechenii-posttransfuzionnoy-peregruzki-zhelezom-u-patsientov-s> (дата обращения: 28.06.2024).
170. Martinelli G, Montoro J, Vanazzi A, Andreola G, Liptrott S, Radice D, Negri M, Preda L, Pruneri G, Laszlo D. Chlorambucil-rituximab as first-line therapy in patients affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study. *Hematol Oncol*. 2015 Dec;33(4):129-35. doi: 10.1002/hon.2154. Epub 2014 Jul 22. Erratum in: *Hematol Oncol*. 2016 Jun;34(2):117. doi: 10.1002/hon.2291. PMID: 25047267.
  171. Zhang X, Wang B, Tao W, Si Y, Lin G, Zhang Y, Liu R, Yuan W. Comparison of the efficacy and impact of GEMOX and GDP in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J BUON*. 2020 Mar-Apr;25(2):1042-1049. PMID: 32521904.
  172. Sorigue M, Tuset V, Sancho JM. Treatment of localized-stage follicular lymphoma. *Eur J Haematol*. 2018 May 12. doi: 10.1111/ejh.13093. Epub ahead of print. PMID: 29754401.
  173. Borinstein SC, Pollard J, Winter L, Hawkins DS. Pegfilgrastim for prevention of chemotherapy-associated neutropenia in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Sep;53(3):375-8. doi: 10.1002/pbc.22086. PMID: 19484756.
  174. Łaguna P, Gołębiowska-Staroszczyk S, Trzaska M, Grabarczyk M, Matysiak M. Immunoglobulins and their use in children. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb;24(1):153-9. doi: 10.17219/acem/28626. PMID: 25923100.
  175. McCrindle BW, Michelson AD, Van Bergen AH, Suzana Horowitz E, Pablo Sandoval J, Justino H, Harris KC, Jefferies JL, Miriam Pina L, Peluso C, Nessel K, Lu W, Li JS; UNIVERSE Study Investigators \*. Thromboprophylaxis for Children Post-Fontan Procedure: Insights From the UNIVERSE Study. *J Am Heart Assoc*. 2021 Nov 16;10(22):e021765. doi: 10.1161/JAHA.120.021765. Epub 2021 Sep 24. Erratum in: *J Am Heart Assoc*. 2021 Dec 21;10(24):e020766. doi: 10.1161/JAHA.120.020766. PMID: 34558312; PMCID: PMC8751951.
  176. Myers AL, Kawedia JD, Champlin RE, Kramer MA, Nieto Y, Ghose R, Andersson BS. Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Sep;13(9):901-923. doi: 10.1080/17425255.2017.1360277. Epub 2017 Aug 17.

PMID: 28766962; PMCID: PMC5584057.

177. Троицкая В.В. et al. Гиперлейкоцитоз, профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли у пациентов с гематологическими заболеваниями // Сопроводительная терапия при лечении заболевай системы крови. Под редакцией Е.Н. Паровичниковой, Г.М. Галстян. 2024. Р. 35–59.
178. Сомонова О.В. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021. Vol. 11, № 3S2. Р. 47.
179. Lyman G.H. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer // Blood Adv. Blood Adv, 2021. Vol. 5, № 4. P. 927–974.
180. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, Frassoni F, Gahrton G, Kolb HJ, Niederwieser D, Ruutu T, Vernant JP, de Witte T, Apperley J. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet. 1998 Oct 3;352(9134):1087-92. doi: 10.1016/s0140-6736(98)03030-x. PMID: 9798583.
181. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
182. McGough SF, Shamas N, Wang J, Jaber M, Swarup B, Blanchet Zumofen MH, Lautié B, Parreira J, Wei MC, Shewade A. Comparative effectiveness between mosunetuzumab monotherapy clinical trial and real-world data in relapsed/refractory follicular lymphoma in third or subsequent lines of systemic therapy. Leuk Lymphoma. 2023 Dec;64(14):2269-2278. doi: 10.1080/10428194.2023.2262066. Epub 2023 Dec 25. PMID: 37840271.
183. Smith SM, Johnson J, Cheson BD, Canellos G, Petroni G, Oken M, Duggan D, Hurd D, Gockerman JP, Parker B, Prchal J, Peterson BA; Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group. Recombinant interferon-alpha2b added to oral cyclophosphamide either as induction or maintenance in treatment-naïve follicular lymphoma: final analysis of CALGB 8691. Leuk Lymphoma. 2009 Oct;50(10):1606-17. doi: 10.1080/10428190903093807. PMID: 19626540; PMCID: PMC5765852.
184. Ozer H, Anderson JR, Peterson BA, Budman DR, Henderson ES, Bloomfield CD,



- Gottlieb A. Combination trial of subcutaneous interferon alfa-2b and oral cyclophosphamide in favorable histology, non-Hodgkin's lymphoma. *Invest New Drugs*. 1987;5 Suppl: S27-33. doi: 10.1007/BF00207260. PMID: 3298131.
185. Ghione P, Cavallo F, Visco C, Chen Z, Castellino A, Tisi MC, Dogliotti I, Nicolosi M, Boccadoro M, Leonard JP, Vitolo U, Martin P. A retrospective study of R-DHAP/Ox for early progressing follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Dec;183(5):828-831. doi: 10.1111/bjh.15057. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29265185.
  186. Lacout C, Orvain C, Seegers V, De Vries M, Mercier M, Farhi J, Clavert A, Thepot S, Moles MP, Ifrah N, Hunault-Berger M, Tanguy-Schmidt A. R-DHA-oxaliplatin (R-DHAOx) versus R-DHA-cisplatin (R-DHAP) regimen in B-cell lymphoma treatment: A eight-year trajectory study. *Eur J Haematol*. 2020 Aug;105(2):223-230. doi: 10.1111/ejh.13429. Epub 2020 May 11. PMID: 32302426.
  187. Xia W, Ma CK, Reid C, Bai L, Wong K, Kerridge I, Ward C, Greenwood M. Factors determining pbsc mobilization efficiency and nonmobilization following ICE with or without rituximab (R-ICE) salvage therapy for refractory or relapsed lymphoma prior to autologous transplantation. *J Clin Apher*. 2014 Dec;29(6):322-30. doi: 10.1002/jca.21340. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24944079.
  188. Muntañola A, Baumann T, Caballero AC, Sánchez-González B, Mercadal S, Escoda L, Soler A, Iserte L, Canet M, Villalobos MT, Magnano L, Sorigué M, García O, Salar A, López-Guillermo A, Sancho JM. Results of R-ESHAP as salvage therapy in refractory/relapsed follicular lymphoma: a real-world experience on behalf of GELCAB group. *Ann Hematol*. 2020 Jul;99(7):1627-1634. doi: 10.1007/s00277-020-04101-7. Epub 2020 May 25. PMID: 32451707.
  189. Choi J, Choi HJ, Yim K, Kwon H, Byeon JH, Jung SN. Pediatric follicular lymphoma of the parotid gland. *Arch Craniofac Surg*. 2018 Dec;19(4):279-282. doi: 10.7181/acfs.2018.02075. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30613090; PMCID: PMC6325339.
  190. Attarbaschi A, Abela O, Arias Padilla L, Beishuizen A, Burke GAA, Brugières L, Bruneau J, Burkhardt B, d'Amore ESG, Klapper W, Kontny U, Pillon M, Taj M, Turner SD, Uyttebroeck A, Woessmann W, Mellgren K. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Aug;67(8):e28416. doi: 10.1002/pbc.28416. Epub 2020 May 26. PMID: 32452165.

191. Cesaro S, Nesi F, Tridello G, Abate M, Panizzolo IS, Balter R, Calore E. A randomized, non-inferiority study comparing efficacy and safety of a single dose of pegfilgrastim versus daily filgrastim in pediatric patients after autologous peripheral blood stem cell transplant. *PLoS One*. 2013;8(1):e53252. doi: 10.1371/journal.pone.0053252. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23308174; PMCID: PMC3538773.
192. André N, Kababri ME, Bertrand P, Rome A, Coze C, Gentet JC, Bernard JL. Safety and efficacy of pegfilgrastim in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2007 Mar;18(3):277-81. doi: 10.1097/CAD.0b013e328011a532. PMID: 17264759.
193. Киргизов К.И. Терапия внутривенными иммуноглобулинами в детской гематологии-онкологии и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2018;5(2):32-39. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-32-39>.
194. Flinn IW, van der Jagt R, Chang JE, et al: First-line treatment of iNHL or MCL patients with BR or R-CHOP/R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study [abstract]. *J Clin Oncol*35:7500, 2017 (suppl 15).
195. Maris M.B. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma // *Blood*. 2004. Vol. 104, № 12. P. 3535–3542.
196. Marangon M. et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma in the Era of New Drugs and CAR-T Cell Therapy // *Cancers (Basel)*. *Cancers (Basel)*, 2021. Vol. 13, № 2. P. 1–21.
197. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology*. *Gastroenterology*, 1990. Vol. 99, № 2. P. 345–351.
198. Roy V. et al. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidelines. Ver 1.2022. 2022.
199. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London*. 2016.
200. Сомонова О.В. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021. Vol. 11, № 3S2. P. 47.
201. Lyman G.H. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management

- of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer // Blood Adv. Blood Adv, 2021. Vol. 5, № 4. P. 927–974.
202. Peterson D.E., Bensadoun R.J., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. Ann Oncol, 2011. Vol. 22 Suppl 6, № Suppl 6.
203. Oktay K. et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2018. Vol. 36, № 19. P. 1994–2001.
204. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7, № 6. P. 535–543.
205. Камельских Д.В. et al. Трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов у взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями. // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Под редакцией Е.Н. Паровичниковой, Г.М. Галстяна. ИД «Практика». 2024. P. 387–407.
206. Воробьев А.И. et al. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). // Терапевтический архив. 1993. Vol. 65, № 7. P. 3–6.
207. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ // Клиническая онкогематология. 2011. Vol. 4, № 1. P. 75–78.
208. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
209. Sutherland D.R. et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry // Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research. J Hematother, 1996. Vol. 5, № 3. P. 213–226.
210. Galieni P. et al. Modified BEAM as a conditioning regimen for mantle cell lymphoma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation // Ther. Adv. Hematol. 2024. Vol. 15. P. 1–4.
211. Шкляев С.С., Павлов В.В. Лимфома Ходжкина и «новый старый» бендамустин // Клиническая онкогематология. 2013. Vol. 6, № 2. P. 139–147.
212. Keil F. et al. BendaEAM versus BEAM as conditioning regimen for ASCT in patients with relapsed lymphoma ( BEB ): a multicentre , randomised , phase 2 trial // Lancet. Elsevier Ltd, 2023. Vol. 66. P. 102318.
213. Bonfim C. et al. Bone Marrow Transplantation (BMT) for heavily Transfused Patients (pts) with Severe Aplastic Anemia (SAA): 147 pts treated at the same institution with

- Busulfan (BU) + Cyclophosphamide (CY) // Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier, 2006. Vol. 12, № 2. P. 28.
214. Гаврилина О.А. et al. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями // Гематология и трансфузиология. 2022. Vol. 6, № 1. P. 8–28.
  215. Wang M. et al. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382, № 14. P. 1331–1342.
  216. Schubert M. et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor ( CAR ) T-cell therapy // Ann. Oncol. Elsevier Ltd., 2021. Vol. 32, № 1. P. 34–48.
  217. Santomasso B.D. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy : ASCO Guideline abstract // J. Clin. Oncol. 2021. Vol. 39, № 35. P. 3978–3992.
  218. Strati P. et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy – associated toxicity in large B-cell lymphoma // Blood Adv. 2020. Vol. 4, № 13. P. 3123–3127.
  219. Нестерова Е.С., Мангасарова Я.К., Багова М.О., Фастова Е.А., Магомедова А.У., Марголин О.В., Горенкова Л.Г., Абдурашидова Р.Р., Гальцева И.В., Накастоев И.М., Галузяк В.С., Байтерякова О.Н., Щербакова А.А., Теляшов М.А., Спицын В.К., Сухоруков Д.А., Гемджян Э.Г., Звонков Е.Е., Петрова Г.Д., Саржевский В.О., Шорохов Н.С., Волошин С.В., Линников С.Ю., Дрозд М.В., Симашова П.И., Поп В.П., Рукавицын О.А., Давыдова Н.В., Арушанян М.Ю. Оценка эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови с применением препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, АО «Биокад») у больных лимфопролиферативными заболеваниями: опыт нескольких центров на территории Российской Федерации. Современная Онкология. 2024;26(3):323–334. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202989.
  220. Багова М.О., Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Марголин О.В., Нестерова Е.С., Горенкова Л.Г., Абдурашидова Р.Р., Чабоева Ю.А., Гальцева И.В., Накастоев И.М., Галузяк В.С., Байтерякова О.Н., Щербакова А.А., Теляшов М.А., Спицын В.К., Сухоруков Д.А., Звонков Е.Е. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток крови с помощью препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Фарматека. - 2023. - Т. 30. - №11. - С. 44-50. doi: 10.18565/pharmateca.2023.11.44-50.

221. Нестерова Екатерина Сергеевна, Кравченко Сергей Кириллович, Ковригина Алла Михайловна, Гемджян Эдуард Георгиевич, Пластинина Любовь Васильевна, Бабаева Фатима Эльшановна, Обухова Татьяна Никифоровна, Магомедова Аминат Умарасхабовна, Гапонова Татьяна Владимировна, Кременецкая Александра Михайловна, Воробьев Андрей Иванович ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА: КРИТЕРИИ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ // Терапевтический архив. 2019. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/folikulyarnaya-limfoma-kriterii-vybora-terapii-pervoy-linii> (дата обращения: 12.11.2024).
222. Нестерова Е.С., Звонков Е.Е., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Сударилов А.Б., Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Смольянинова А.К., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н. Фолликулярная лимфома 1–3А цитологического типа с наличием или отсутствием t(14;18)(q32;q21): прогноз, выбор противоопухолевой терапии и ее результаты. Клиническая онкогематология. 2024;(4):361–369. doi:10.21320/2500-2139-2023-16-4-361-369.
223. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, Gaillard I, Diviné M, Tabah-Fisch I, Reyes F, Haioun C. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007 Aug;18(8):1363-8. doi: 10.1093/annonc/mdm133. Epub 2007 May 11. PMID: 17496309.
224. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Pantano S, Pacaud LB, Awasthi R, Chu J, Anak Ö, Salles G, Maziarz RT; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30501490.
225. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B, Ferreri AJM, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Zia A, Awasthi R, Masood A, Anak O, Schuster SJ, Thieblemont C. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):325-332. doi: 10.1038/s41591-

021-01622-0. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34921238.

226. Fukuhara N, Kato K, Goto H, Takeshi T, Kawaguchi M, Tokushige K, Akashi K, Teshima T, Harigae H, Schuster SJ, Thieblemont C, Dreyling M, Fowler N. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult Japanese patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: results from the phase 2 ELARA trial. *Int J Hematol*. 2023 Feb;117(2):251-259. doi: 10.1007/s12185-022-03481-y. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36404384; PMCID: PMC9889457.

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

1. **Паровичникова Елена Николаевна** - д.м.н., Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Председатель ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
2. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И.Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
3. **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.
4. **Тумян Гаяне Сергеевна** – д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И.Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, зав. отделением химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
5. **Звонков Евгений Евгеньевич** - д.м.н., руководитель научного отдела, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.
6. **Нестерова Екатерина Сергеевна** - к.м.н., старший научный сотрудник, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком ТКМ и гемопоэтических стволовых клеток крови с дневным стационаром, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ассистент кафедры Гематологии и трансфузиологии им. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
7. **Смольянинова Анна Константиновна** – старший научный сотрудник, к.м.н., врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

8. **Бабичева Лали Галимовна** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И.Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
9. **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.
10. **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
11. **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
12. **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
13. **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.
14. **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.
15. **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.



16. **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.
17. **Коновалов Дмитрий Михайлович** – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов.
18. **Кравченко Сергей Кириллович** – к.м.н., доцент, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
19. **Хусаинова Гульнара Наилевна** - к.м.н., зав. отделением химиотерапии №2 ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З.Сигала.
20. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
21. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
22. **Хайлова Жанна Владимировна** – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
23. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».
24. **Трофимова Оксана Петровна** – д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им.А.И.Савицкого ФГБОУ ДПО РМА НПО МЗ РФ.
25. **Сотников Владимир Михайлович** – д.м.н., заведующий отделом «Методический аккредитационно-симуляционный центр по специальности «Радиотерапия» ФГБУ РНЦРР МЗ РФ.

26. **Виноградова Юлия Николаевна** - д.м.н., доцент, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова Минздрава России.

27. **Ильин Николай Васильевич** - д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела фундаментальных методов исследования ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова.

28. **Мухортова Ольга Валентиновна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела ядерной диагностики, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России

**Конфликт интересов отсутствует.**

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. врачи-детские онкологи.
4. Врачи-радиологи и врачи-радиотерапевты
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)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
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)

<b>Уровень достоверности и доказательств</b>	<b>Расшифровка</b>
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)

<b>Уровень убедительност и рекомендаций</b>	<b>Расшифровка</b>
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 лимфопролиферативных 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 старше 18 лет**

*При проведении химиотерапии необходимо контролировать вес пациента и производить пересчет доз противоопухолевых препаратов при изменении веса.*

##### **Монотерапия ритуксимабом\*\* [19]**

- Ритуксимаб\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

##### **R-CHOP [20, 22]**

- Ритуксимаб\*\*
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
  - или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб\*\* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [20,100-103]
- Доксорубицин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид\*\* 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- #Винкристин\*\* 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон\*\* 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

##### **R-CVP [20, 22]**

- Ритуксимаб\*\*
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб\*\* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [20,100-103]

- Циклофосфамид\*\* 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- #Винкристин\*\* 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон\*\* 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

**RB [20]**

- Ритуксимаб\*\*
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб\*\* 1400 мг п/к, день 0 или 1 [20,100-103]
- #Бендамустин\*\* 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

**GB (режим лечения фолликулярной лимфомы) [20]**

- 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/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-й и 2-й дни

Лечение возобновляется на 29 день

**G-CHOP (режим лечения фолликулярной лимфомы) [20]**

- Обинутузумаб\*\*
  - Цикл 1: 1000 мг в/в кап., дни 1, 8 и 15
  - Циклы 2-8: 1000 мг в/в кап. в 1-й день
- Доксорубицин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид\*\* 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- #Винкристин\*\* 1,4 мг/м<sup>2</sup> (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) [20]**

- Обинутузумаб\*\*
  - Цикл 1: 1000 мг в/в кап., дни 1, 8 и 15
  - Циклы 2-8: 1000 мг в/в кап. в 1-й день
- Циклофосфамид\*\* 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

- #Винкристин\*\* 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон\*\* 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

#### **R2 [25]**

- Ритуксимаб\*\* 375 мг/м<sup>2</sup> 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.

**Мосунетузумаб** (монотерапия фиксированной длительности у взрослых) [46-47, 182]

- Мосунетузумаб
  - Цикл 1: 1 мг в/в день 1, 2 мг в/в день 8, 60 мг в/в день 15
  - Цикл 2: 60 мг в/в день 1
  - Цикл 3-8: 30 мг в/в день 1

При отсутствии полного ответа после 8 циклов мосунетузумаба продолжить терапию в прежней дозе - 30 мг в/в в день 1 каждого 21-дневного цикла 9-17

#### **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 системного действия 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 [104-108]. 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 А3.3. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток**

#### **Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови**

Мобилизация – резкое увеличение количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферической крови под воздействием ростовых факторов.

Разработано несколько схем мобилизации ГСК, используемых в онкогематологии, в каждой из которых применяется Г-КСФ (АТХ L03AA Колониестимулирующие факторы).

#### **Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК:**

1. оценка статуса больного (наличие показаний для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), стандартное обследо-



дование для исключения факторов, препятствующих проведению высокодозного лечения, коморбидность, согласие больного, изучение предшествующей терапии - количество курсов и сроки окончания лечения, использование лучевой терапии)

2. оценка статуса болезни - глубина противоопухолевого ответа, наличие ремиссии, сроки ее достижения;
3. оценка состояния кроветворения (гистологическое исследование костного мозга позволит выявить угнетение ростков кроветворения, а также инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками).

### **Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК:**

К факторам доказанного риска неудачи относятся два параметра: если показатели циркулирующих в крови CD34+ не достигают 20 клеток в 1 мкл. на 4-6-й дни после старта Г-КСФ (АТХ L03AA Колонiestимулирующие факторы) или же заготовлено менее  $2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг за 3 лейкофереза.

Критериями вероятного риска неудачи мобилизации ГСК является наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК; длительной ХТ или лучевой терапии, использование мелфалана\*\*, #леналидомида\*\* на предыдущих этапах лечения; продвинутая фаза болезни, потребовавшая проведения как минимум двух линий ХТ. Клеточность костного мозга менее 30% на момент мобилизации и возраст старше 65 лет также являются факторами риска неэффективной мобилизации [62]. В случае недостаточного количества заготовленных ГСК обсуждается вопрос об эскалации дозы ростового фактора, проведении повторной мобилизации по другой схеме, эксфузии костного мозга. Цель мобилизации – заготовка адекватного количества CD34+клеток, достаточного для выполнения одной или двух трансплантаций.

Далее представлена подробная характеристика препаратов, стимулирующих выброс ГСК в периферическую кровь.

Г-КСФ (филграстим\*\*) вводится в дозе 5 или 10 мкг/кг/сутки подкожно в зависимости от режима мобилизации ГСК. #Пэгфилграстим вводится однократно в дозе 12 мг подкожно [64], эмпэгфилграстим\*\* вводится однократно в дозе 7,5 мг подкожно (взрослые) [55–68, 173, 191, 219, 220].

### Плериксафор

Плериксафор – селективный обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4. Он блокирует CXCR4 за счет связывания с фактором SDF-1 $\alpha$ , в результате

чего ГСК «отрывается» от стромы костного мозга и выходит в периферическую кровь. Плериксафор применяется для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей ауто-ТГСК пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с колониестимулирующими факторами. Рекомендованная доза плериксафора составляет 0,24 мг/кг/сут. Препарат вводят подкожно за 6-11 ч до начала афереза после предварительной 4-дневной терапии колониестимулирующими факторами. В клинических исследованиях препарат обычно использовался в течение 2-4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

#### Режимы мобилизации ГСК

В настоящее время в онкогематологии широкое распространение получили следующие режимы мобилизации ГСК:

- Колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) в монорежиме
  - Колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) после миелосупрессивной химиотерапии (ХТ + Г-КСФ)
  - Колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) в сочетании с плериксафором
- Колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) в монорежиме

Данный режим также называют «мобилизация на стабильном состоянии кроветворения», так как у пациента не развивается миелотоксический агранулоцитоз (МТА).

#### **Показания**

- Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями;
- Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК

#### **Схема мобилизации ГСК**

Г-КСФ (филграстим\*\*) назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром (или по 5 мкг 2 раза в сутки). Лейкаферез начинается на четвертый день введения препарата при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови. При их количестве более 10-20 клеток/мкл начинают сепарацию клеток. Если CD34+ в периферической крови менее 10 клеток/мкл, необходимо отказаться от лейкафереза и повторить подсчет клеток на следующий день. Число сеансов лейкафереза зависит от результатов сбора ГСК, для заготовки оптимального количества CD34+ клеток необходимо 2 - 4 процедуры (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкафереза препарат не вводится (таблица А3.3.1).  
Таблица А3.3.1. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ в монорежиме»

Дни	1	2	3	4	5	6
Филграстим**, 10 мкг/кг	X	X	X	X	X	отмена
Лейкаферез				V	V	V

Колонiestимулирующие факторы (Г-КСФ) после миелосупрессивной химиотерапии

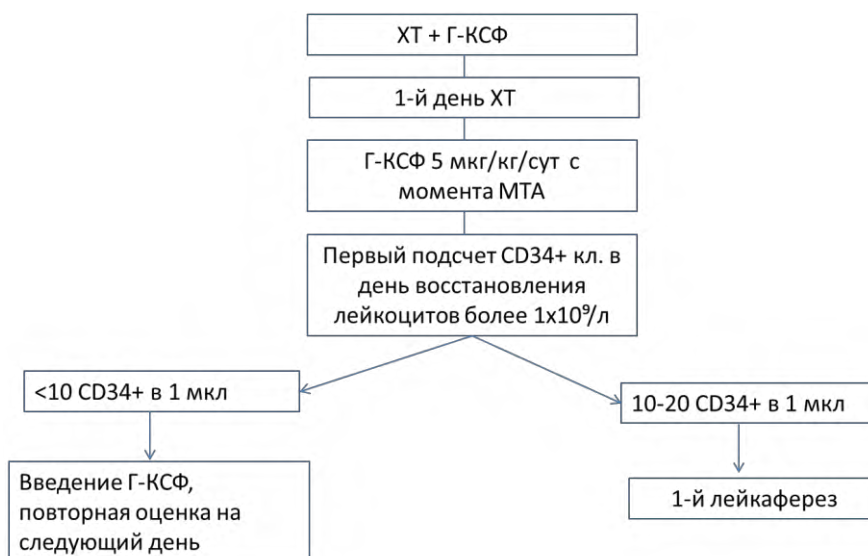
### **Показания**

Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

### **Схема мобилизации ГСК «ХТ + Колонiestимулирующие факторы (Г-КСФ)»**

Миелосупрессивная ХТ стимулирует пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественниц, что приводит к увеличению выброса ГСК из костного мозга в кровь. Принцип данного режима мобилизации ГСК: пациенту вводится противоопухолевый препарат (или несколько препаратов) согласно соответствующему протоколу лечения, а затем, после развития МТА, начинается стимуляция лейкопоза Г-КСФ (филграстим\*\*) в дозе 5 мкг/кг/сут. При условии восстановления лейкоцитов периферической крови и адекватного количества среди них CD34+ клеток начинаются процедуры сбора ГСК (как правило, на 6-8 день введения колонiestимулирующих факторов (Г-КСФ)).

На рисунке А3.3.1 представлен алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза. Количество лейкоферезов зависит от результата сбора ГСК (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкофереза колонiestимулирующие факторы (Г-КСФ) не вводятся.



**Рисунок А3.3.1.** Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ». ХТ – химиотерапия, МТА – миелотоксический агранулоцитоз.

Стандартная схема мобилизации ГСК, применяемая в настоящее время: #циклофосфамид\*\* 4 г/м<sup>2</sup> + Г-КСФ (филграстим\*\*) в дозе 5 мкг/кг/сут (табл. А3.2.2).

Ориентировочно через 7 дней после введения препарата отмечается развитие МТА, что является показанием для назначения Г-КСФ (филграстим\*\*) в дозе 5 мкг/кг/сут. В случае если МТА не развивается, доза Г-КСФ (филграстим\*\*) увеличивается до 10 мкг/кг/сут. На 6-8 день введения Г-КСФ (филграстим\*\*) начинаются процедуры лейкафереза. Медиана даты первого сбора ГСК – 15 день после введения #циклофосфамида\*\*.

Колонiestимулирующие факторы в сочетании с плериксафором

### **Показания**

Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими противоопухолевые препараты в сочетании с колонiestимулирующими факторами или применения колонiestимулирующих факторов в монорежиме у пациентов с лимфомами;

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации у пациентов с лимфомами.

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

- количество CD34+ клеток в периферической крови в день предполагаемого первого лейкафереза менее 10 клеток/мкл (при планируемой одной аутооттрансплантации) и 10-20 клеток/мкл (при планируемой тандемной аутооттрансплантации);
- за первый лейкаферез заготовлено менее 30-50% от необходимого количества CD34+ клеток.

### **Схема мобилизации ГСК**

Г-КСФ (филграстим\*\*) назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром. На четвертый день введения Г-КСФ (филграстима\*\*) плериксафор назначается за 12 часов до лейкафереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкафереза решается вопрос о необходимости повторного введения плериксафора (таблица А3.3.2). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица А3.3.2. Схема мобилизации ГСК «колонiestимулирующие факторы+ плериксафор»

Дни	1	2	3	4	5	6
Г-КСФ (филграстим**),	X	X	X	X	X	

10 мкг/кг						
Плериксафор, 240 мкг/кг				X	(X)	
Лейкаферез					V	V

### Особенности сопроводительной терапии при мобилизации ГСК

Колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) в монорежиме и Колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) в сочетании с плериксафором

Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК устанавливается перфузионный катетер в центральную вену;

С целью профилактики тромботических осложнений проводится введение низкомолекулярных гепаринов (АТХ Группа гепарина) (эноксапарин натрия\*\* 40 мг или эквивалент) (с 18 лет) в профилактической дозе подкожно один раз в сутки на фоне введения колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) и в течение 2-3 суток после его отмены;

Адекватное обезболивание при болевом синдроме в костях, вызванном введением колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Предпочтение отдается опиоидным анальгетикам (тримеперидин\*\* 10 мг в/в, трамадол\*\* 100 мг в/в, фентанил\*\* 25 мкг/час трансдермально), при отсутствии миелотоксического агранулоцитоза возможно использование нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов.

### Лейкаферез

Лейкаферез – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [208]. В день первого предполагаемого сбора выполняется общий (клинический) анализ крови и исследование CD34+CD31+ лимфоцитов в крови методом проточной цитометрии.

Исследование CD34+CD31+ лимфоцитов + ГСК в крови проводится по формуле:

Абсолютное содержание CD34+ клеток в крови (клеток/мкл) = доля CD34+ клеток (%) × количество лейкоцитов ( $10^9/л$ ) × 10

При содержании CD34+ клеток в периферической крови более 10-20 в 1 мкл. можно начинать первый лейкаферез. Если содержание CD34+ клеток менее 10 в 1 мкл., желательно воздержаться от сбора клеток в этот день и повторить анализ на следующий день. При содержании CD34+ клеток менее 5 в 1 мкл необходимо

обсудить вопрос об отказе от продолжения мобилизации или же возможности применения плериксафора.

Абсолютными противопоказаниями для проведения процедуры лейкафереза являются тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, угрожающие жизни состояния. Примерами относительных противопоказаний может быть значимое снижение гемоглобина или тромбоцитов, что компенсируется трансфузионной поддержкой до процедуры. Непосредственно перед процедурой необходимо произвести аппаратное измерение артериального давления, оценить общее состояние пациента, ознакомиться с результатами анализа крови биохимического общетерапевтического и коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза).

Процедура сбора ГСК длится около 3-4 часов. Во время проведения лейкафереза при развитии гипокальцемии (проявляется парестезией губ, языка, кончиков пальцев) необходимо замедлить скорость возврата крови.

Из полученного продукта берут пробу ГСК для определения содержания CD34+ клеток при помощи проточного цитофлуориметра. Существует множество рекомендуемых схем по подсчету CD34+ ГСК, наиболее известен ISHAGE-протокол (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) [209].

Таким образом, для успешного сбора ГСК важны своевременное начало первой процедуры лейкафереза и отлаженная лабораторная методика, включающая цитофлуориметрический анализ. Параллельно с подсчетом CD34+ клеток проводится фракционирование полученного продукта лейкафереза. Далее осуществляется подсчет CD34+ клеток в полученном лейкоконцентрате. Получив долю CD34+ клеток от всех лейкоцитов в лейкоконцентрате, подсчитывают количество CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента.

Полученный биоматериал с криопротектором переносят в контейнер для криоконсервирования и тщательно удаляют пузыри воздуха. Заморозку и хранение биоматериала производят в емкости с парами жидкого азота.

### **Обследование пациентов перед мобилизацией и сбором ГСК**

Перед началом мобилизации гемопоэтических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

### **Противопоказания к выполнению ауто-ТГСК**

### Абсолютные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- прогрессия/рецидив основного заболевания;
- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии обострения и сопровождающиеся стойким расстройством функций;
- наличие «вторых» злокачественных новообразований вне ремиссии;
- терапия иммунодепрессантами или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность гемопоэтических стволовых клеток;
- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- кахексия;
- беременность;
- ранний послеоперационный период с наличием потенциальных рисков инфицирования послеоперационных ран в период миелотоксического агранулоцитоза.
- отсутствие подписанного информированного согласия на выполнение трансплантации.

### Относительные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- инфекционные заболевания вне обострения (очаги инфекций, требующие санации);
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии компенсации;
- возраст старше 65 лет.
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;

### **Обследование пациентов перед ауто-ТГСК**

Перед выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

### **Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК**

Цель высокодозной химиотерапии - устранение оставшихся после противоопухолевой терапии опухолевых клеток с минимальным токсическим воздействием на системы органов [221, 222].

Для предтрансплантационной подготовки используют режим кондиционирования BEAM (взрослые), который, состоит из #кармустина\*\* (300 мг/м<sup>2</sup> × 1, день-6), #этопозид\*\* (200 мг/м<sup>2</sup>, дни от -5 до -2), цитарабина\*\* (200 мг/м<sup>2</sup> х дважды в день, дни от -5 до -2), #мелфалана\*\* (140 мг/м<sup>2</sup>/день × 1, дни -1) [134-138, 224] . Схемы введения препаратов и дозы представлены в таблице А3.3.3.

Ранняя токсичность режима BEAM включает тяжелый мукозит, тошноту и рвоту, диарею, гепатотоксичность, нефротоксичность и неинфекционные легочные осложнения.

Поздняя токсичность включает легочные осложнения, такие как хронический интерстициальный фиброз и снижение диффузионной способности легких (21%), инфекция (30%), метаболический синдром (17%), сердечно-сосудистые осложнения (12%), вторичные опухоли (20%).

**Таблица А3.3.3. Схема предтрансплантационного кондиционирования BEAM**  
[134-138, 224] (взрослые)

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Кармустина** [134-138]	-6 день	300 мг/м <sup>2</sup>	300 мг/м <sup>2</sup>	300 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 2 ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Этопозид* [134-138]	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м <sup>2</sup>	200 мг/м <sup>2</sup>	800 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**



Цитарабин **	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м <sup>2</sup>	400 мг/ м <sup>2</sup>	1600 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Мелфалан **[134-138]	- 1 день	140 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

Для снижения токсичности режима предтрансплантационной подготовки BEAM в ряде случаев вместо #кармустина\*\* используется #ломустин\*\* (CEAM/LEAM) [138–141](взрослые). Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице А3.3.4.

**Таблица А3.3.4. Схема предтрансплантационного кондиционирования CEAM/LEAM [138–141] (взрослые)**

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Ломустин **	-6 день	200 мг/м <sup>2</sup>	200 мг/м <sup>2</sup>	200 мг/м <sup>2</sup>	Внутрь
#Этопозид **[138–141]	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м <sup>2</sup>	200 мг/м <sup>2</sup>	800 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
Цитарабин **	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м <sup>2</sup>	400 мг/ м <sup>2</sup>	1600 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
Мелфалан* * [138–141]	- 1 день	140 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1 ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность режима предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM при

лимфопролиферативных заболеваниях [142-143, 211-212] (взрослые). Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице А3.3.5.

**Таблица А3.3.5. Схема предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM [142-143, 211-212] (взрослые)**

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Бендамустин** [212]	-7, -6 день	200 мг/м <sup>2</sup>	200 мг/м <sup>2</sup>	400 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30-60 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Этопозид** [212]	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м <sup>2</sup>	200 мг/м <sup>2</sup>	800 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
Цитарабин**	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м <sup>2</sup>	400 мг/м <sup>2</sup>	1600 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Мелфалан** [212]	- 1 день	140 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

#### **Приложение А3.4. CAR-T клеточная терапия у взрослых**

Терапия CAR-T лимфоцитами включает следующие этапы:

- 1) Лейкоцитаферез
- 2) Цикл автоматизированной продукции биомедицинского клеточного продукта
- 3) Лимфодеплетирующая химиотерапия
- 4) Инфузия аутологичного клеточного продукта

#### **План обследования пациента до CAR-T клеточной терапии**

- Общий (клинический) анализ крови развернутый.
- Анализ крови биохимический общетерапевтический.
- Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза).

- Исследование уровня глюкозы в крови натощак.
- Магнитно-резонансная томография головного мозга
- Регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных.
- Эхокардиография.
- Эргоспирометрия.
- Электроэнцефалография.
- Осмотр специалистов: врач-стоматолог (обязательно), врач-акушер-гинеколог (обязательно для женщин), врач-оториноларинголог (по показаниям), врач – невролог, врач-офтальмолог.
- Исследование популяций лимфоцитов.
- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови.
- Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма).
- Спинномозговая пункция.
- Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости.
- Биобанкинг (консервация образца опухоли, ДНК, РНК, сыворотки).

#### **Лимфодеплетирующая химиотерапия у взрослых [225]**

Лимфодеплетирующая терапия проводится в соответствии с опубликованными протоколами лечения. Во время проведения химиотерапии пациент будет получать инфузионную терапию в объеме 2500 мл/м<sup>2</sup>/сутки, профилактику гиперурикемии, антиэметическую терапию в соответствии со стандартом клинических рекомендаций [214, 216, 217, 225, 226].

#### **Профилактика синдрома выброса цитокинов у взрослых**

##### **Тоцилизумаб\*\***

Тоцилизумаб\*\* - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6. Препарат вводится в день 0, за 1 час до инфузии CD19 CAR-T лимфоцитов, в дозе 8 мг/кг (максимальная доза 800 мг), внутривенной инфузией за 1 час [214, 225].

#### **Мониторинг синдрома выброса цитокинов**

- Измерение аксиллярной температуры тела каждые 6 часов, оценку витальных функций каждые шесть часов.
- Лабораторный мониторинг: исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и исследование уровня ферритина в крови ежедневно в дни 1-14 от инфузии CD19 CAR-T лимфоцитов, анализа крови биохимического общетерапевтического –

один раз в два дня, коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) – три раза в неделю.

### **Терапия синдрома выброса цитокинов у взрослых**

При развитии синдрома выброса цитокинов >1 степени тяжести:

#Дексаметазон\*\* 10 мг каждые 6-8 часов с оценкой тяжести состояния и динамики критериев СВЦ [216].

Тоцилизумаб\*\* в дозе 8 мг/кг (максимальная доза 800 мг), внутривенной инфузией за 1 час [216, 217, 226].

### **Токсическая энцефалопатия у взрослых**

#### **Ожидаемые проявления нейротоксичности**

Неврологические осложнения могут включать следующие клинические проявления: судороги, нарушение памяти, нарушение сознания, поражение черепно-мозговых нервов, афазия, атаксия. Мониторинг неврологических осложнений включает ежедневный неврологический осмотр. При развитии токсической энцефалопатии выполняется спинномозговая пункция и МРТ головного мозга.

Терапия энцефалопатии включает #дексаметазон\*\* в дозе 10 мг каждые 6-8 часов с оценкой тяжести состояния и динамики энцефалопатии. При отсутствии ответа на дексаметазон вводится #анакинра\*\* в дозе 100 – 200 мг [217, 218, 226] .

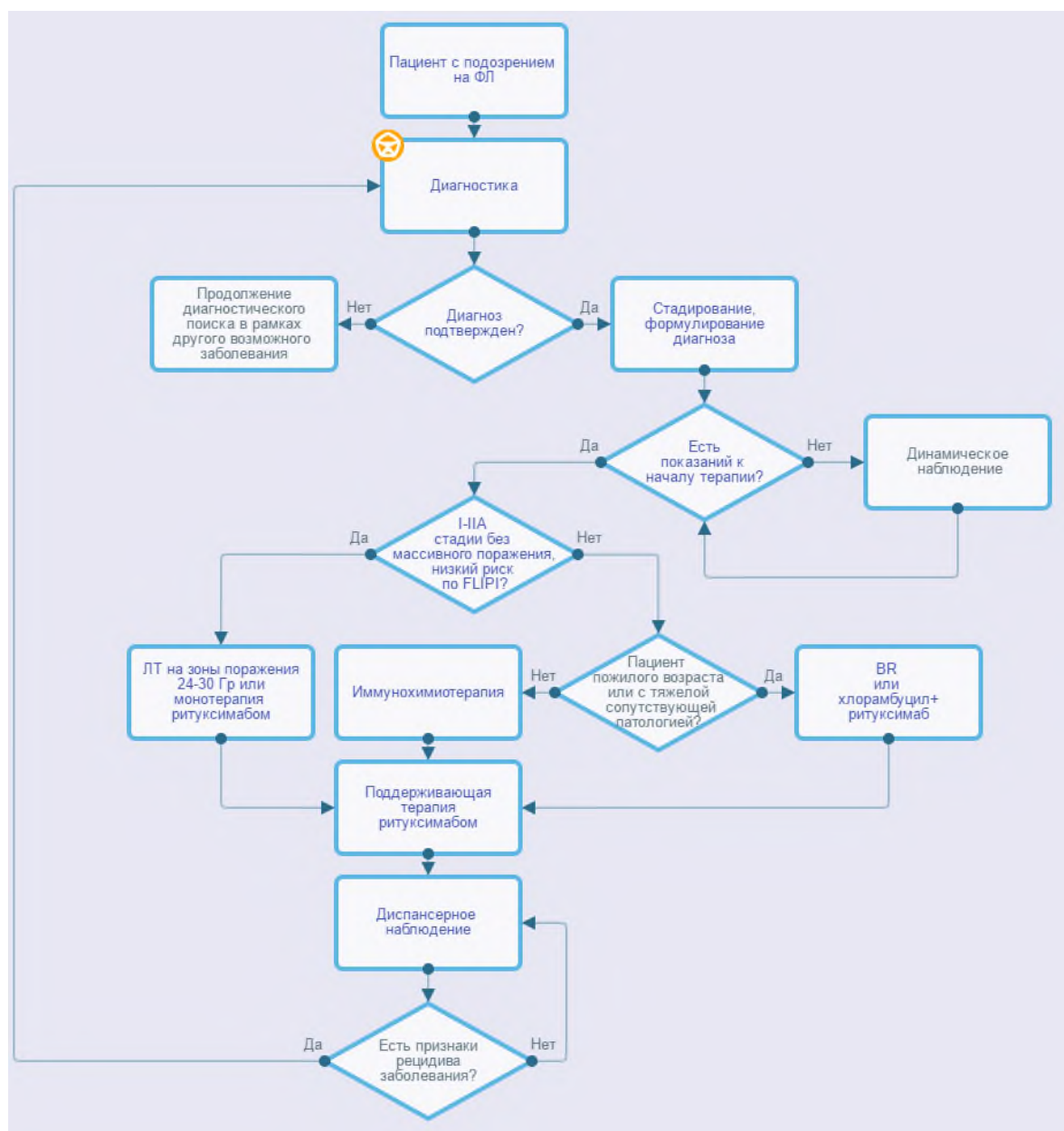
### **В-клеточная аплазия и гипогаммаглобулинемия**

В-клеточная аплазия является прямым следствием эффективной цитолитической активности CAR-T лимфоцитов в отношении CD19, CD20, CD22-позитивных мишеней. В-лимфопения является суррогатным маркером персистенции CAR-T лимфоцитов и может сохраняться от 2-х недель до >1 года. Следствием В-лимфопении является гипогаммаглобулинемия. В рамках настоящего протокола планируется мониторинг концентрации сывороточных иммуноглобулинов с интервалом 1 раз в три недели. При снижении концентрации иммуноглобулинов сыворотки до <5 г/л будет обеспечена заместительная терапия препаратом иммуноглобулина человека нормального\*\* (в/в или п/к) в дозе 0,4 г/кг массы тела пациента [217].

## **Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

\*\* Ритуксимаб\*\*

\*\* Хлорамбуцил\*\*



## **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 [163]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

<b>Статус (баллы)</b>	<b>Описание общего состояния пациента</b>
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 [164]

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 [164]. При этом интенсивность накопления  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$ -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 [165]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

<b>ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ</b>	<b>ФАКТОРЫ РИСКА БАЛЛЫ</b>
Локализация опухоли	2
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	1
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	



Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350\,000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11\,000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше $35\text{ кг/м}^2$ ) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес. (%)
Высокий риск, сумма баллов $\geq 3$	6,7–7,1
Средний риск, сумма баллов 1–2	1,8–2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3–0,8

#### **Приложение Г4. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT**

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [166].

The European Group for Blood and Marrow Transplantation risk score, 1988 г, балльная шкала 0,1,2 для определения трансплантационного риска [180].

Факторы риска	Характеристика факторов риска	Баллы
Возраст	< 20 лет	0
	20–40 лет	1
	> 40 лет	2
Статус заболевания <sup>1</sup>	Ранний	0
	Промежуточный	1
	Развернутый	2
Время от постановки диагноза до ТГСК <sup>2</sup>	< 12 мес	0
	$\geq 12$ мес	1
Донор	HLA-идентичный сиблинг	0
	Неродственный донор	1

Пол донора и реципиента	Донор — женщина, реципиент — мужчина	1
	Другие сочетания	0

<sup>1</sup> Не применяется у пациентов с АА.

Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1 хронической фазе; НХЛ нелеченная или в ПР1; ММ нелеченная или в ПР1.

Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания.

Развернутый — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях.

<sup>2</sup> Не применяется у пациентов в ПР1.

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска EBMT

Баллы	0	1	2	3	4	5	6–7
ОМЛ	14	20	25	30	36	40	41
ОЛЛ	15	23	24	30	40	47	53
ХМЛ	15	22	30	38	45	52	55
АА	18	26	40	49	52	—	—
МДС	25	28	30	35	38	46	50
ММ	—	—	29	35	40	42	52
НХЛ	15	24	28	30	34	36	38

#### **Приложение Г5. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ**

Оценка трансплантационного риска проводится при первичном рассмотрении пациента в качестве кандидата на проведение алло-ТГСК и повторно не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [167-168].

Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI),

балльная шкала 0,1,2, 3 для определения трансплантационного риска [181]

Статус	Баллы
<b>Дыхательная система</b>	
ОФВ1 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке	2
ОФВ1 $\leq$ 65% или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке	3

<b>Сердечно-сосудистая система</b>	
Мерцательная аритмия или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса менее 50%	1
Пороки сердца за исключением пролапса митрального клапана	1
<b>ЖКТ</b>	
Хронический гепатит, билирубин до 1,5 норм или АЛТ либо АСТ до 2,5 норм	1
Цирроз, билирубин более 1,5 норм или АЛТ либо АСТ более 2,5 норм	3
Болезнь Крона или язвенный колит	1
Язвенная болезнь, требующая лечения	2
<b>Нарушение обмена</b>	
Сахарный диабет, требующий лечения	1
Индекс массы тела > 35 кг/м <sup>2</sup>	1
<b>Неврологический статус</b>	
Транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1
<b>Психический статус</b>	
Депрессия или тревога, требующие консультации психиатра или лечения	1
<b>Мочевыделительная система</b>	
Концентрация креатинина сыворотки > 176 мкмоль/л, диализ или почечный трансплантат	2
<b>Системные заболевания</b>	
Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит и другие болезни соединительной ткани, требующие лечения	2
<b>Инфекции</b>	
Инфекционные осложнения, требующие терапии до и после трансплантации	1
<b>Онкологические заболевания</b>	
Любые опухоли в анамнезе, кроме рака кожи (исключая меланому)	3

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.