



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

# **Лимфома из клеток маргинальной зоны у взрослых**

МКБ 10: **C83.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 2 года)**

ID: **KP137**

URL

Профессиональные ассоциации

- **Национальное гематологическое общество Российское профессиональное общество онкогематологов**



# Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

# Ключевые слова

Лимфома из клеток маргинальной зоны,

MALT-лимфома, мальтома,

лимфома желудка,

лимфома орбиты,

лимфома селезенки,

лимфома слизистых оболочек

# Список сокращений

ЛМЗ - лимфомы маргинальной зоны

MALT - мукозассоциированная лимфома

НХЛ - неходжкинские лимфомы

ИФТ – иммунофенотипирование методом проточной цитометрии

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магниторезонансная томография

РОД – разовая доза облучения

СОД – суммарная доза облучения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЛ – фолликулярная лимфома

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

IPSID - иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки

# Термины и определения

**Доказательная медицина** – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов.

**Заболевание** – возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

**Инструментальная диагностика** – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

**Лабораторная диагностика** – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

**Уровень достоверности доказательств** – положение, истинность которого должна быть доказана аргументом, или опровергнута антитезисом.

**Хирургическое вмешательство** – инвазивная процедура, может использоваться в целях диагностики и\или как метод лечения заболевания.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу индолентных злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов маргинальной зоны лимфатических фолликулов лимфатических узлов, селезенки и лимфоидных тканей.

## 1.2 Этиология и патогенез

Согласно современным представлениям, основным этиологическим фактором ЛМЗ является хроническая иммунная стимуляция (инфекция, аутоиммунные заболевания). Существует доказанная связь между инфицированностью *Helicobacter pylori* и MALT-лимфомой желудка, *Borrelia burgdorferi* и ЛМЗ кожи, *Chlamydia psittaci* и ЛМЗ орбиты, *Campylobacter jejuni* и IPSID (иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки), вирусом гепатита С и ЛМЗ селезенки, а также MALT-лимфомами других локализаций.

## 1.3 Эпидемиология

Частота лимфом маргинальной зоны составляет 6,7%. Однако она неодинакова в различных регионах земного шара: например, в Японии - 11,5%, а в Великобритании - 6%. Наиболее распространены ЛМЗ слизистых (MALT-лимфомы) – составляют до 50-70% всех ЛМЗ.

## 1.4 Кодирование по МКБ 10

**C83.0** - лимфома маргинальной зоны

## 1.5 Классификация

Выделяют три типа ЛМЗ:

- Нодальная – 2% неходжкинских лимфом (НХЛ)
- Экстранодальная MALT (мукозоассоциированная) – 8% НХЛ
- Селезенки – 1% НХЛ

## **1.6. Клинические признаки**

Наиболее часто при экстранодальных MALT-лимфомах поражается желудочно-кишечный тракт (более 50%). При этом на долю MALT-лимфомы желудка приходится до 80% лимфом ЖКТ. Кроме того, часто встречается поражение орбиты, легкого, кожи.



## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** при сборе анамнеза заболевания выяснять следующее:[1,3,4].
1. Наличие бессимптомного увеличения лимфоузлов любой локализации.
  2. Наличие жалоб, связанных с вовлечением слизистых оболочек глаза, желудочно-кишечного тракта – боль, локальный отек, дисфагия.
  3. Наличие жалобы на слабость, потливость, потерю веса.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2++)**

*Комментарии: Жалобы могут отсутствовать, и тогда признаки заболевания выявляются при случайном обследовании.*

### 2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется**: [1,3,4].
1. Проведение пальпации всех групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта, конъюнктивы глаз.
  2. Определение наличия В-симптомов.
  3. Определение статуса по ECOG (0-4)
  4. Исследование областей, прилежащих к зоне нодального поражения, для исключения распространения экстранодальных ЛМЗ на лимфоузлы: подмышечные л/у – легкие, молочная железа, кожа; медиастинальные л/у – легкие; л/у брюшной полости – селезенка и ЖКТ; паховые и подвздошные л/у – ЖКТ и кожа; все отделы пищеварительной трубки при поражении желудка.

5. При обследовании больных нодальными ЛМЗ л/у шеи – глаза, околоушные и другие слюнные железы, щитовидная железа

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2++)**

## **2.3 Лабораторная диагностика**

### **2.3.1. Обязательные тесты лабораторной 2.5. Стадирование, формулирование диагноза**

**MALT-лимфомы желудка стадируют согласно системе стадирования лимфом ЖКТ Лугано (см. табл. 1). Другие лимфомы маргинальной зоны стадируют согласно классификации Ann Arbor.**

**Таблица 1. Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций [1,3].**

Схема стадирования лимфом ЖКТ (Лугано, 1993 г.)	Стадия по Ann Arbor	Стадия по TNM	Распространение опухоли	
IE1	Поражение ограничено ЖКТ			
	IE1 лизистая, подслизистая	IE	T1 N0 M0	Слизистая, подслизистая
	IE2 мышечный слой, сероза	IE	T2 N0 M0	Мышечный слой
		IE	T3 N0 M0	Серозная оболочка
IIЕ2	Распространение на брюшную полость			
	IIЕ1 вовлечение ближайших локальных л/у	IIЕ	T1-3 N1 M0	Перигастральные л/у
	IIЕ2 вовлечение отдаленных регионарных узлов	IIЕ	T1-3 N2 M0	Отдаленные л/у
IIЕ2	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IIЕ	T4 N0 M0	Инвазия прилежащих структур
III-IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных л/у	IIIЕ	T1-4 N3 M0	Поражение л/у по от стороны диафрагмы отдаленные метастаз (КМ, дополнительны экстранодальные очаги)
		IV	T1-4 N0-3 M1	

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2++)**

# 3. Лечение

## 3.1 больных MALT-лимфомой желудка

Выбор тактики

- **Рекомендуется:** эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2++)**

**Комментарий:** *проводится при выявлении инфицированности *pylori* больным IE1 стадии (в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г.) с эндоскопическим подтверждением эрадикации *H. pylori* через 3 месяца или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии.*

- **Рекомендуется:** назначение монотерапии ритуксимабом или лучевой терапии СОД 24-30 Гр

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2++)**

**Комментарии:** *проводится при выявлении транслокации 11;18 после антихеликобактерной терапии, вне зависимости от ее эффективности*

- **Рекомендуется:** динамическое наблюдение.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2++)**

**Комментарии:** *при морфологически доказанной регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 месяца*

- **Рекомендуется:** антихеликобактерная терапия второй линии до полной эрадикации инфекции.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2++)**

**Комментарии:** *при сохранении H. pylori*

- **Рекомендуется:** лучевая терапия с включением в зону облучения желудка и перигастральных лимфатических узлов РОД 2 Гр, СОД 24-30 Гр

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3++)**

**Комментарии:** *проводится при отсутствии регрессии лимфомы на фоне антихеликобактерной антибиотикотерапии. При каждом сеансе облучения желудок должен быть одинакового объёма*

- **Рекомендуется:** выжидательная тактика с регулярным эндоскопическим мониторингом (каждые 3 месяца) для решения вопроса о лучевой терапии или химиотерапии с ритуксимабом через 3 месяца.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3++)**

**Комментарии:** *проводится при эрадикации возбудителя, но наличии лимфомы без клинических симптомов*

- **Рекомендуется:** химиотерапия по схемам для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа (R- хлорамбуцил\*\*, R-CVP\*\*, RB\*\* и т.д.).

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3++)**

**Комментарии:** *проводится при персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии.*

- **Рекомендуется** хирургическое
  - **Рекомендуется:** лучевая терапия больным ранними стадиями MALT-лимфомы желудка (программа такая же, как при неэффективности антибиотикотерапии)

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3++)**

**Комментарии:** проводится если *pylori* не обнаружен и антитела к нему негативны. Больным с транслокацией 11;18 необходимо увеличивать дозу лучевой терапии. В таких ситуациях после подведения СОД 30 Гр целесообразно сделать 2-3 недельный перерыв с повторной оценкой степени регрессии опухоли, при наличии остаточной опухоли – дополнительное локальное облучение (10-14 Гр).

- **Рекомендуется:** монотерапия ритуксимабом

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3++)**

**Комментарии:** проводится при наличии противопоказаний к лучевой терапии

### 3.1.3. Стадия IIIЕ, IV

- **Рекомендуется:** проведение иммунохимиотерапии (режимы, рекомендованные для ФЛ I-II цитологического типа) или локальная лучевая терапия только на пораженную опухолью часть органа, РОД 2 Гр, СОД 20-40 Гр, в зависимости от переносимости

- **Рекомендовано:** терапией выбора при ранних стадиях MALT-лимфом других локализаций является лучевая терапия на вовлеченные области. В большинстве случаев достаточной лечебной дозой считается 30-36 Гр.

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

**Комментарии:** Установление диагноза MALT-лимфомы других локализаций не является показанием к немедленному началу нодальных лимфом маргинальной зоны

- **Рекомендовано:** больные нодальными лимфомами маргинальной зоны должны получать
  - **Рекомендовано:** динамическое наблюдение при отсутствии показаний к лечению.

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

**Комментарии:** показаниями к началу лечения больных ЛМЗ селезенки являются спленомегалия или прогрессирующая цитопения.

- **Рекомендовано:** при наличии показаний к лечению, выявлении вируса гепатита С рекомендуется проведение терапии вирусного гепатита (интерферон-альфа, рибавирин).

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

- **Рекомендовано:** при негативных результатах обследования на гепатит С или противопоказаниях к противовирусному лечению больным со спленомегалией проводится монотерапия ритуксимабом, полихимиотерапия с ритуксимабом или выполнение спленэктомии.

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

**Комментарии:** выбор тактики лечения при наличии показаний осуществляется на основании диагностики вируса гепатита С.

## 4. Реабилитация

Специальных методов реабилитации при ЛМЗ не существует. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий. Рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить избыточную инсоляцию и тепловые физиопроцедуры.

## 5. Профилактика

*Достоверных методов профилактики ЛМЗ не доказано, однако, учитывая инфекционные факторы, ведущие к развитию заболевания, эрадикация соответствующих инфекций может рассматриваться как профилактика MALT-ом.*

*Диспансерное наблюдение гематологом или онкологом осуществляется в период лечения и после достижения ремиссии лимфомы.*

*При MALT-лимфоме желудка через 3-6 месяцев после завершения лучевой терапии необходимо проведение рестадирования с эндоскопическим исследованием и биопсией зон поражения. При ПР рекомендуется обследование каждые 3-6 месяцев и затем ежегодно. Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.*

*При MALT-лимфоме других локализаций после завершения терапии – в случае ее эффективности – показано динамическое наблюдение каждые 3-6 месяцев, далее ежегодно в течение 5 лет. При локальном рецидиве рекомендуется лучевая терапия или иммунохимиотерапия аналогичная таковой для распространенных форм ФЛ, при системном рецидиве проводится иммунохимиотерапия как для лечения распространенных форм ФЛ.*

*При ЛМЗ селезенки при отсутствии показаний к началу лечения или после завершения курса лечения рекомендуется обследование каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет и затем ежегодно. При прогрессировании назначается иммунохимиотерапия в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.*



## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

### **6.1 Ошибки и необоснованные назначения**

- **Не рекомендуется** выполнение пункции лимфоузла (очага поражения)

**Комментарии:** *диагноз лимфомы не может быть установлен по пунктату, без полноценного гистологического и гистохимического исследования*

### **6.2 Лимфомы и беременность**

- **Рекомендуется** со всеми больными детородного возраста обоих полов обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ткани яичника перед началом терапии.

**Комментарии:** *химиотерапия и облучение области таза могут привести к необратимой стерильности пациента*

- **Рекомендуется** с женщинами детородного возраста обсуждать вопрос о необходимости гормональной защиты от беременности, а также о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения.

### **6.3 Прогноз**

Прогноз определяется в соответствии со шкалой MIP1. Прогноз также напрямую зависит от полноценной и своевременной диагностики, и применения адекватной тактики лечения.

# Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнена биопсия лимфоузла (очага поражения) с цитологическим, морфологическим, иммуногистохимическим исследованиями	Да/Нет	1+	1
2	Выполнен клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула)	Да/Нет	1+	1
3	Выполнен биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевины, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, холестерин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)	Да/Нет	1+	1
4	Выполнено КТ/УЗИ/МРТ грудной полости, брюшной полости, малого таза, дополнительных очагов поражения	Да/Нет	2	1
2	Выполнена трепанобиопсии с гистологическим исследованием костного мозга	Да/Нет	1+	1
6	Выполнена ЭКГ	Да/Нет	2	1
	Выполнена коагулограмма	Да/Нет	2	1

# Список литературы

1. Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М., и соавт. Морфологическая диагностика MALT-лимфомы желудка. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:2-4
2. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А., и соавт. Клинические аспекты MALT-лимфом. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:5-6
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны. «Герiatricкая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012;2:176-187
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт, Флоренция, 2010). Вестник практического врача. Спецвыпуск 1. 2012
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-664
6. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:359-64
7. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:307-13
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008
9. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1999;17(8):2486-92

10. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1624-30
11. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Поддубная И.В., и соавт. Неходжкинские лимфомы желудка: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;9:33-37
12. Малихова О.А., Черкес Л.В., Кувшинов Ю.П., и соавт. Эндоскопическая и эндосонографическая диагностика неходжкинских лимфом желудка. Клиническая онкогематология. 2012;5(4):305-315
13. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood.* 2003;101(7):2489-95
14. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood.* 2003;101(7):2547-50
15. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol.* 1994;5(5):397-400
16. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol.* 2009;20(6):1086-93
17. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2009;41(7):467-73
18. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer.* 2005;104(3):532-40
19. Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):405-11

20. ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 (Suppl 5):v175-6.
21. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer.* 2010;116(16):3815-24.
22. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1979-83
23. Шаленков В.А., Неред С.Н., Поддубная И.В., Стилиди И.С. Место хирургии в лечении осложненных форм неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(4):338-348
24. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist.* 2006;11(3):285-91
25. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia.* 2004;18(10):1711-6
26. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):468-73
27. Arcaini L, Vallisa D, Merli M, et al. Hematological response to antiviral treatment in 94 patients with indolent B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2011;22 (Supp 4): Abstract 138
28. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer.* 2006;107(1):125-35

29. Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol.* 2010;21(4):851-4.
  
30. Milosevic R, Todorovic M, Balint B, et al. Splenectomy with chemotherapy vs surgery alone as initial treatment for splenic marginal zone lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(32):4009-4015

# Приложение А1. Состав рабочей группы

## Коллектив авторов

**Поддубная Ирина Владимировна.** Член-корреспондент РАН, заслуженный деятель образования РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (РМАПО) МЗ РФ, г. Москва

**Птушкин Вадим Вадимович.** Доктор медицинских наук, врач-гематолог, заместитель главного врача ГКБ им С.П.Боткина по гематологии, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Департамента здравоохранения города Москвы

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Гематологи
2. Онкологи

## **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).

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



обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Таблицы 4,5

### Уровни и степени доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Как минимум одно крупное рандомизированное контролируемое исследование высокого качества (с низкой вероятностью ошибок) или мета-анализ гомогенных рандомизированных исследований высокого качества
II	Небольшое рандомизированное исследование или крупные рандомизированные исследования с высокой вероятностью ошибок. Мета-анализ подобных исследований или мета-анализ гетерогенных исследований
III	Проспективные когортные исследования
IV	Ретроспективные когортные исследования или исследования «случай-контроль»
V	Исследования без контрольной группы, отдельные случаи, мнение экспертов
Степень	Градация
A	Достоверные данные о высокой клинической эффективности, настоятельно рекомендуется
B	Достоверные или убедительные данные об умеренной клинической эффективности, рекомендуется
C	Недостоверные данные об эффективности, которая не перевешивает риск или недостатки лечения (нежелательные явления, стоимость и т.д.), может применяться как один из вариантов

### Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

### 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 2015-2016 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопрролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также III Конгресса гематологов России.

### **Окончательная редакция:**

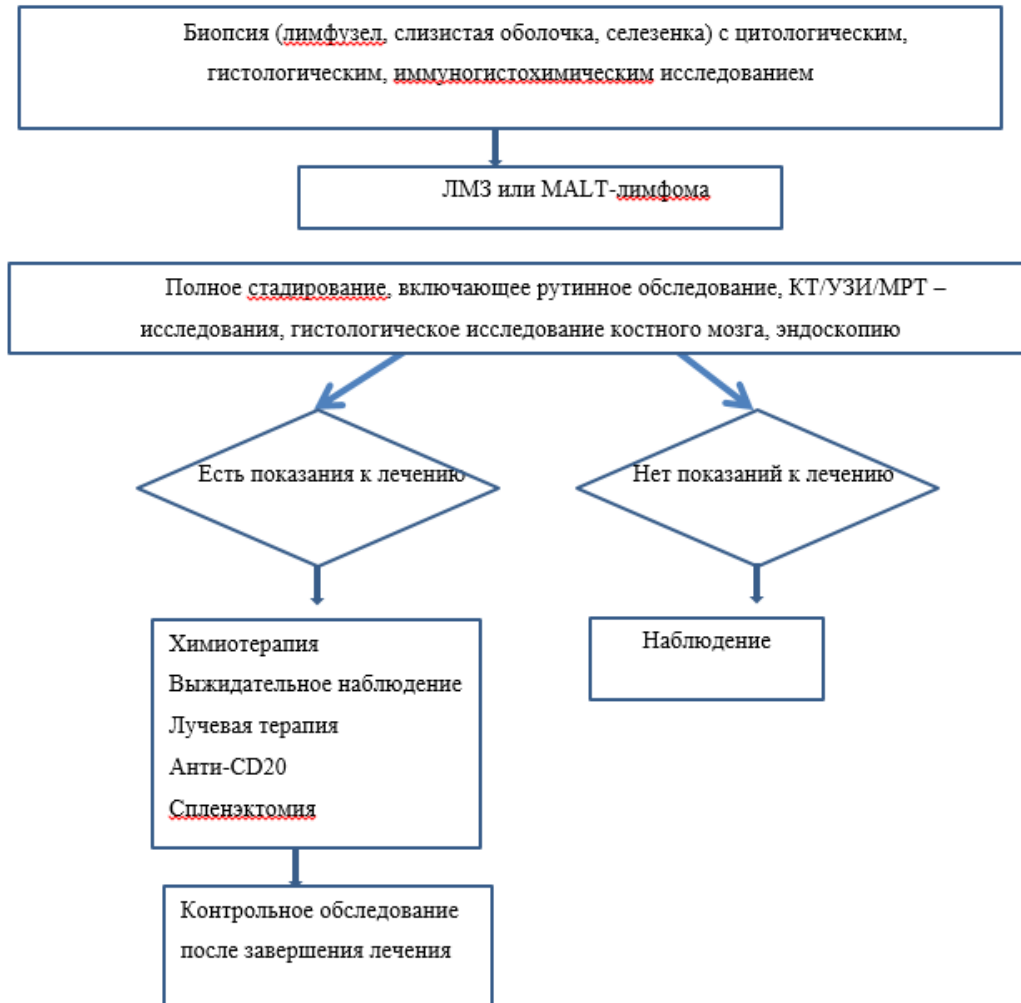
Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Клинические рекомендации утверждены на XIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» в 2016.

# **Приложение А3. Связанные документы**

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента при ЛМЗ



# Приложение В. Информация для пациентов

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.

- Самый частый симптом лимфомы - это увеличение лимфоузлов. Однако этот симптом не единственный и даже не обязательный – поскольку лимфомы могут возникать в любом органе. Поэтому симптомы лимфомы могут быть очень разнообразными, практически любыми.
- Часто при лимфоме выявляют сразу распространенную стадию заболевания. Это связано с тем, что лимфоидные клетки циркулируют по всему организму с током крови и лимфы. Однако то, что большинство лимфом диагностируются в распространенных стадиях, не означает плохого прогноза. Лимфомы поддаются терапии значительно лучше многих других опухолей, и многие варианты лимфомы сегодня можно вылечить полностью.
- Течение неходжкинских лимфом также бывает разным. Некоторые текут длительно, годами и десятилетиями, и даже не требуют лечения. Другие характеризуются более агрессивным течением. По клиническому течению неходжкинские лимфомы подразделяются на агрессивные и вялотекущие.
- Некоторые лимфомы часто сопровождаются вовлечением костного мозга и крови, это не столь принципиально. Важнее, из каких клеток лимфома произошла, и какие поломки они несут.

Лимфомы маргинальной зоны также относятся к группе вялотекущих лимфом. Они подразделяются на три категории в зависимости от того, где локализуется лимфома.

- К первой группе относятся лимфомы, возникающие из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми (Mucose-Associated Lymphoid Tissue). Они часто называются MALT-лимфомы или мальтомы. Все поверхности, все слизистые, посредством которых человек контактирует с внешней средой (выстилка дыхательных путей, легких, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, половых путей, эпителий глаз) содержат лимфоидную ткань. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, защищает нас от многочисленных бактерий. Некоторые привычные возбудители настолько трудно уничтожить, что они сохраняются в данном месте (например в желудке или в кишечнике) очень длительно - годами. Сегодня мы знаем, что *Helicobacter pylori*, - бактерия, обитающая в желудке и являющаяся ведущей причиной язв желудка может приводит к развитию лимфом желудка. *Chlamydia psittaci* может вызывать MALT-лимфомы орбиты. Инфекция, вызванная *Borrelia burgdorferi* ассоциируется с MALT- лимфомами кожи, *Campylobacter jejuni* с MALT-лимфомами тонкой кишки. Лимфоидная ткань типа MALT может образовываться заново практически во всех органах у взрослого человека. Поэтому MALT-лимфомы могут возникнуть в любом органе. Чаще всего они возникают в желудочно-кишечном тракте, в глазах, в щитовидной железе, в слюнных железах, в коже. Многие люди, у которых развиваются такие лимфомы, имеют аутоиммунные болезни.
- Ко второй группе лимфом маргинальной зоны относятся лимфомы, растущие в лимфатических узлах. От других нодальных лимфом они отличаются тем, как выглядят под микроскопом, молекулярными признаками.
- Наконец, третий вариант лимфомы маргинальной зоны возникает в селезенке. Селезеночная лимфома маргинальной зоны имеет очень характерные признаки.

Все лимфомы маргинальной зоны имеют благоприятный прогноз.

# Приложение Г.