



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Диффузная В-крупноклеточная лимфома у взрослых

МКБ 10: **C83.3**

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

ID: **KP129**

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

ДВКЛ

клинические рекомендации 2016 г

R-СНОР

Терапия 1-й линии

Терапия 2-й линии

Лучевая терапия

Ауто-ТСКК

Список сокращений

ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома

КТ - компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛТ – лучевая терапия

ВДХТ с аутоТГСК – высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

ПМВКЛ - первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

ЦНС – центральная нервная система

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ИФТ - иммунофенотипирования

Термины и определения

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является гетерогенной группой лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные В-лимфоидные клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом, с размером ядра в два и более раз превышающим размер ядра малого лимфоцита. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но могут быть и разбросанными среди зрелых В-лимфоцитов, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или формировать очаговые скопления [1-3].

Нодальная ДВКЛ – заболевание с первичным и преимущественным поражением лимфоузлов

Экстранодальная ДВКЛ – заболевание с первичным поражением любого органа, кроме лимфоузлов

1. Краткая информация

1.1 Определение

ДВКЛ является гетерогенной группой лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные В-лимфоидные клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом, с размером ядра в два и более раз превышающим размер ядра малого лимфоцита. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но могут быть и разбросанными среди зрелых В-лимфоцитов, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или формировать очаговые скопления.

1.2 Этиология и патогенез.

В-клетки образуются в костном мозге, где происходит первичная перестройка генов, кодирующих синтез иммуноглобулинов. Гены переменного региона легких цепей (κ или λ) собраны с помощью соединяющих (J – joining), а гены переменного региона тяжелых цепей - с помощью соединяющих (J) и разнообразных (D – diversity) сегментов.

Клетки с «успешной перестройкой» генов иммуноглобулинов (наивные В-клетки), покидают к/м и попадают во вторичные лимфоидные органы - л/у, миндалины, селезенку, пейеровы бляшки. В них В-клетки, подвергаясь действию антигена, образуют фолликулы вместе с фолликулярными дендритными клетками и Т-клетками. В результате этого процесса формируются зародышевые центры во вторичных лимфоидных фолликулах. В зародышевом центре вторичных фолликулов наивные В-клетки, не имеющие адекватного антигена и не способные произвести функциональное антитело, подвергаются апоптозу, т.е. погибают. Но в В-клетках с адекватными антигенами и способными произвести функциональное антитело в зародышевом центре происходит переключение класса иммуноглобулина (IgM, IgD на IgG, IgA или IgE), а также

соматическая гипермутация (замена одного нуклеотида в гипервариабельных регионах иммуноглобулинов), после чего В-клетки покидают фолликул, становясь окончательно дифференцированными плазматическими клетками или долгоживущими В-клетками памяти. Случайные неудачи в управлении этими процессами и играют решающую роль в развитии В-клеточных опухолей, в том числе ДВКЛ.

Патогенез ДВКЛ плохо изучен. Разнообразие клинических и морфологических проявлений ДВКЛ, иммунофенотипа позволяет предположить, что ДВКЛ является не единой нозологической формой, а группой лимфатических опухолей, имеющих близкий, но неодинаковый патогенез.

Это доказывают и молекулярно-цитогенетические исследования последних лет, позволившие выделить несколько вариантов ДВКЛ в зависимости от уровня дифференцировки опухолевых клеток, типов нарушения клеточных процессов, хромосомных аномалий [4].

В патогенезе ДВКЛ, вероятно, имеют значения многие гены, регулирующие события в зародышевых центрах, но изученным механизмом является перестройка гена *Bcl-6*, которая вызвана неправильным переключением класса иммуноглобулинов В-клеток в зародышевом центре. Ген *Bcl-6* расположен в локусе 3q27 и экспрессируется исключительно В-клетками зародышевого центра.

В физиологических условиях ген *Bcl-6* связывается с определенными регулируемыми последовательностями ДНК, влияет на транскрипцию других генов, участвующих в В-клеточной активации и терминальной дифференцировке лимфоцитов. При перестройке локуса 3q27 происходит блок дальнейшей дифференцировки В-клеток в плазматические клетки, что приводит к неконтрольной пролиферации В-клеток зародышевого центра.

1.3 Эпидемиология.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома относится к наиболее распространенным вариантам лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30-50% от всех неходжкинских лимфом). В возрасте до 18 лет частота этого варианта агрессивной В-

клеточной опухоли не превышает 8-10%. Заболеваемость ДВКЛ составляет в среднем 4-5 на 100 000 населения в год. Риск развития опухоли увеличивается с возрастом и значительно выше у людей с серопозитивностью на вирус гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), при аутоиммунных заболеваниях. Мужчины и женщины болеют ДВКЛ с приблизительно равной частотой [2].

1.4 Кодирование по МКБ 10 :

C83.3 Лимфома крупноклеточная (диффузная) - ретикулосаркома

1.5 Классификация.

- Первичная медиастинальная ДВКЛ
- Первичная ДВКЛ ЦНС
- Внутрисосудистая ДВКЛ
- Лимфоматоидный гранулематоз
- Первичная ДВКЛ серозных полостей
- Первичная кожная ДВКЛ, тип «нижних конечностей»
- ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
- EBV позитивная ДВКЛ, (NOS)
- ДВКЛ с Т-клеточным преобладанием
- + EBV позитивная язва слизистой и кожи
- АЛК позитивная ДВКЛ
- Плазмабластная ДВКЛ
- HHV8 позитивная ДВКЛ, NOS
- Крупноклеточная лимфома с IRF4 реарранжировкой
- В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками ДВКЛ и классической лимфомы Ходжкина

1.6 Клинические признаки

Разнообразны, неспецифичны и определяются первичной локализацией, скоростью роста, распространенностью опухоли, а также наличием симптомов интоксикации.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** при сборе жалоб и анамнеза заболевания выяснять следующее:[2, 5]

1. когда впервые появились те или иные признаки заболевания;
2. имеются ли В-симптомы (потливость, снижение массы тела, лихорадка 38.0 С и выше);
3. какое

- **Рекомендуется** выполнить все рутинные общетерапевтические анализы: клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов; биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму, электрофарез белков сыворотки крови, определение маркеров вирусных гепатитов В и С и ВИЧ, прямая проба Кумбса[6,7,8].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств –А)

Комментарий: биохимический анализ крови включает обязательное определение следующих параметров - ЛДГ, мочева кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций. Прямой пробы Кумбса выполняется при наличии клинических или лабораторных признаков гемолиза

- **Рекомендуется** обязательное выполнение биопсии лимфоузла или очага поражения с морфологическим (цитологическим и гистологическим) и иммуногистохимическим исследованием.[9-11].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств –А)

Комментарии: *диагноз ДВКЛ устанавливаются только на основании морфологического исследования биоптата. Морфологическое исследование проводится с помощью гистологического и иммуногистохимического методов. В части случаев необходимо проведение цитологического, молекулярно-биологических и генетических тестов. Одно цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевый материал, полученный с помощью «пистолетной» («кор») биопсии.*

- **Рекомендуется** гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга.[12-19] .

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств –A)

Комментарии: *Морфологическое исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.*

- **Рекомендуется** при наличии лимфоцитоза выполнение иммунофенотипирования (ИФТ) методом проточной цитометрии.

Комментарии: *выполнение 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. Материалом для ИФТ могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов.*

- **Рекомендуется** выполнить люмбальную пункцию с последующим биохимическим анализом и микроскопическим исследованием ликворной жидкости.[20-27].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств –A)

Комментарии: *если нет нейролейкемии, то в последующем люмбальную пункцию не повторяют.*

- **Рекомендуется** при рецидиве или прогрессировании заболевания обязательное выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или очагов, расположенных экстранодально. [28-29].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств – A)

Комментарии: *повторная биопсия позволит уточнить морфологический вариант рецидива/прогрессии, исключить неопухоловое поражение (например, туберкулез, грибковая инвазия, вторая опухоль). Повторная биопсия также показана, в ряде случаев, при наличии резидуальных очагов для подтверждения или исключения ремиссии.*

- **Рекомендуется** повторная аспирация и трепанобиопсия костного мозга для плановой оценки результатов лечения (при исходном поражении костного мозга) и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки (вне зависимости от наличия исходного поражения).[28-31].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств –A)

Комментарии: *аспират костного мозга может быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений миелопоэза. У больных ДВКЛ с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не информативно.*

- **Рекомендуется** выполнить (у женщин детородного возраста) тест на беременность [32-34].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств – A)

2.4 Инструментальная диагностика

- **Рекомендуется** выполнить КТ головного мозга, шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях (при невозможности выполнения КТ), УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов, органов брюшной полости и малого таза (если нет возможности выполнить КТ указанных областей), ЭКГ и Эхо-КГ, эндоскопического исследования желудка и кишечника при наличии у больного жалоб, указывающих на их поражение[35-38].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств –A)

Комментарий: УЗИ может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения

2.5 _____Дополнительные исследования, консультации специалистов

При наличии показаний могут выполняться дополнительные методы исследования:

- **Рекомендуется** женщинам детородного возраста консультация гинеколога.[33-34].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств – A)

- **Рекомендуется** выполнение сцинтиграфии костей скелета, КТ или МРТ головного мозга, ПЭТ.[39-40].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств –A)

Комментарии: *сцинтиграфия костей - при необходимости исключения поражения костей, КТ/МРТ головного мозга – при необходимости исключения поражения центральной нервной системы, ПЭТ- при невозможности определения очагов поражения иным методом*

- **Рекомендуется** консультация смежных специалистов при показаниях (исключение туберкулеза, оказание ЛОР-пособия и т.п.)[35-36].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств –A)

2.6. Стадирование, формулирование диагноза

Стадирование ДВКЛ осуществляется по классификации Ann-Arbor (табл. № 1).

Стадия	Критерии
I	Поражение одной группы лимфатических узлов
IE	Очаговое поражение одного сегмента или области нелимфатического органа
II	Поражение более одной группы лимфоузлов, расположенных по одну сторону от диафрагмы
IIЕ	Очаговое поражение одного сегмента или области нелимфатического органа с его регионарными лимфатическими узлами, с вовлечением или без вовлечения других лимфоузлов, расположенных по одну сторону от диафрагмы
IIS	Поражение более одной группы лимфоузлов, расположенных по одну сторону от диафрагмы, в сочетании с поражением селезенки
III	Поражение групп лимфоузлов, расположенных по обе стороны от диафрагмы
IIIЕ	Поражение групп лимфоузлов, расположенных по обе стороны от диафрагмы в сочетании с локальным поражением нелимфатического органа
IIIS	Поражение групп лимфоузлов, расположенных по обе стороны от диафрагмы в сочетании с поражением селезенки
IV	Диффузное или диссеминированное поражение одного или более нелимфатического органа или ткани с поражением или без поражением регионарных и отдаленных лимфоузлов либо изолированное поражение нелимфатического органа с вовлечением в патологический процесс отдаленных лимфоузлов

В формулировке диагноза должно быть указано: что поражено, состояние больного по шкале ECOG, Международный прогностический индекс (PI), стадия заболевания.

3. Лечение

3.1 Химиотерапия первой линии.

3.1.1 Локальные I-II стадии.

- **Рекомендуется** провести 4-6 курсов иммунохимиотерапии R-CHOP-21[6, 11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств – A)

3.1.2 Распространенные III-IV стадии

- **Рекомендуется** провести 6-8 курсов иммунохимиотерапии R-CHOP-21, R-CHOP-14 пожилым больным[28-36].

Уровень убедительности рекомендаций I (уровень достоверности доказательств – A)

Комментарии: *больным в старческом возрасте, с выраженной сопутствующей патологией и/или резко ослабленным соматическим статусом рекомендуется применение менее токсичных режимов иммунохимиотерапии, например, R-miniCHOP[6, 8, 11, 17, 20,].*

При наличии серьезной кардиальной патологии (снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50%) могут использоваться режимы, не содержащие доксорубицин – R-CEPP, R-CEOP, R-GCVP и др.[41-44].

- **Рекомендуется** ВДХТ с аутоТГСК молодым больным с высоким риском раннего прогрессирования (PI>3), при отсутствии полного метаболического ответа после индукционного режима, при ДН ДВКЛ.[45-49, 22-23].

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – C)

- **Рекомендуется** провести 6 курсов R-Hyper-CVAD, R-NHL-BFM-90, R-NHL-BFM-95 подросткам и молодым больным с double-hit (DH) ДВКЛ [16, 20, 22, 24]

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – С).

3.2 Химиотерапия второй линии.

- **Рекомендуется** провести химиотерапию второй линии при отсутствии частичной ремиссии или при прогрессировании опухоли, а также больным с рецидивами.[16, 17, 20, 22, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – С)

Комментарии: режимы второй линии: DHAP, ESHAP, ICE, GDP, GemOx, MINE и другие. Ритуксимаб должен применяться с любым из этих режимов в том случае, если рецидив был диагностирован более чем через 6 месяцев после предшествующего введения препарата. Пожилым больным или больным с коморбидностью, которые не являются кандидатами на трансплантацию, могут быть назначены те же режимы второй линии или другие схемы: R-GemOx, R-B, R-CEPP, DA-EPOCH-R, метрономная схема PEPC. Тактика лечения рецидивов ДВКЛ после аутоТГСК должна определяться индивидуально в зависимости от ранее полученных противоопухолевых режимов и общего состояния больного. Предпочтительными, в том числе и для больных, которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, может быть включение в клинические исследования. У молодых пациентов с хорошим соматическим статусом можно рассматривать возможность выполнения аллогенной ТГСК.

3.3 Хирургическое лечение.

Хирургического лечения ДВКЛ не существует. Только при первичном поражении селезенки в случае отсутствия доступных для биопсии очагов поражения показана спленэктомия. Во всех остальных случаях, хирургическое вмешательство должно быть ограничено биопсией очага поражения, а также в рамках оказания помощи при жизни угрожающих состояниях.

Коментарии. Основным показанием к диагностической, одновременно и лечебной спленэктомии является наличие гипохогенного, накапливающего контрастное вещество при в/в

введении, очага/очагов в паренхиме селезенки. При этом размеры селезенки иногда могут быть нормальными, или незначительно увеличенными.

3.4 Лучевая терапия

3.4.1 Локальные I-II стадии

- **Рекомендуется** с консолидирующей целью после системной химиотерапии в суммарной дозе 30 Гр; при частичном ответе на проведенное лекарственное лечение ЛТ как лечебная опция в дозе 36-40 Гр; при значительных объёмах остаточной болезни после ХТ добавление локального «буста» до 40-45 Гр; в случае отсутствия возможностей выполнения ВДХТ (пожилые или больные с сопутствующими заболеваниями), при достижении стойкого противоопухолевого эффекта с целью консолидации в дозе 40-46 Гр.[6,7,8, 9, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – C)

3.4.2 Распространенные III-IV стадии

- **Рекомендуется** когда после завершения ХТ регрессия какого-либо единичного остаточного очага может позволить перевести частичную ремиссию в полную или стабилизацию – в частичную ремиссию.[6,7,8, 9, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – C)

3.5 Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома

- **Рекомендуется** в качестве первого метода противоопухолевого воздействия могут использоваться различные режимы иммунохимиотерапии: R-CHOP, MACOP-B+R, DA-EPOCH-R. При не достижении частичной ремиссии и высокой метаболической активности опухоли выполнить - ВДХТ с аутоТГСК с возможной последующей лучевой терапией на остаточную опухоль.[28, 29, 30,31, 32, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – С)

- **Рекомендуется** провести лучевую терапию: после полного метаболического ответа на проведенную ХТ в качестве консолидации в дозе 30 Гр на зоны исходно поражённых лимфатических узлов; при наличии ПЭТ-позитивной резидуальной опухоли на зоны исходного поражения в дозе 30 Гр + «буст» на остаточную опухоль 6-10 Гр. [6,7,8, 9, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – С)

Комментарии: лимфоузлы корней лёгких включаются в объём облучения только при указании на их поражение, целесообразно проведение 3D CRT с респираторным гейтингом для снижения лёгочной и кардиальной токсичности

3.6 Поддерживающая терапия

- Не рекомендуется

4. Реабилитация

Специальных методов реабилитации при ДВКЛ не существуют. 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

Методов профилактики ДВКЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор(ы), ведущие к развитию заболевания. Диспансерное наблюдение гематологом или онкологом осуществляется в период

- **Рекомендуется** на ранних этапах терапии всем больным с высоким риском вовлечения ЦНС и включает 4 интратекальных введения метотрексата (15 мг), цитарабина (30 мг), дексаметазона (4 мг) и 2 системных введения высоких доз метотрексата (1,5-3 г/м²). [17, 23, 32, 35, 37, 39].

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – C)

Комментарии: одно интратекальное введение в 1-й день курсов 1-4, метотрексат в высоких дозах может быть введен внутривенно на 15-й день 1 или 2-ого курсов и после завершения лечения.

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

- **Не рекомендуется** выполнение стеральной пункции

Уровень **убедительности**
рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – C)

Комментарии: поражение костного мозга не может быть диагностировано по пунктату, без полноценного гистологического и гистохимического исследования

- **Не рекомендуется** «радикальное» удаление пораженных органов и калечащие операции

Уровень **убедительности**
рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – C)

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. С женщинами детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости гормональной защиты от беременности, а также о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения.[28,29, 30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – С)

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

- **Не рекомендуется** прерывать беременность

Уровень убедительности рекомендаций IV (уровень достоверности доказательств – С)

Комментарии: в случае выявления лимфомы (как правило, первичной медиастинальной В-крупноклеточной) на ранних сроках беременности, необходимо провести химиотерапию с исключением химиопрепаратов, проникающих через плацентарный барьер и довести беременность до 32-36 недель, а после родов продолжить химиотерапию.

6.3 Прогноз

Прогноз зависит от распространенности опухоли, от наличия или отсутствия признаков неблагоприятного прогноза, от химиочувствительности опухоли, а также от полноценной и своевременной диагностики и применения адекватной тактики лечения.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена биопсия тканей лимфоузла (очага поражения) и морфологическое (цитологическое) и иммуногистохимическое исследование	A	I
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	A	I
3	Выполнен биохимический анализ крови (исследование уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансфераз, общего и прямого билирубина, холестерина, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, кальция, электролиты крови)	A	I
4	Выполнены компьютерная томография и/или ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансная томография грудной полости и брюшной полости и малого таза и дополнительных очагов поражения	A	I
5	Выполнена позитронно-эмиссионная томография	A	I
6	Выполнена трепанобиопсия и морфологическое (гистологическое) исследование препарата костного мозга	A	I
7	Выполнена электрокардиография	B	II
8	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	B	II

Список литературы

1. Harris N.L.; Jaffe E.S.; Diebold J. et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3835-49
2. Swerdlow S.H.; Campo E.; Harris N.L. et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2008
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 724-770.
4. Hans C.P.; Weisenburger D.D.; Greiner T.C. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-82
5. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
6. Pfreundschuh M.; Trumper L.; Osterborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
7. Bonnet C.; Fillet G.; Mounier N. et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):787-92.
8. Reiter A.; Schrappe M.; Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 1999;94(10):3294-306

9. Miller T.P.; Dahlberg S.; Cassady J.R. et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998;339(1):21-6.
10. Shenkier T.N.; Voss N.; Fairey R. et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):197-204.
11. Horning S.J.; Weller E.; Kim K. et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3032-8.
12. Phan J.; Mazloom A.; Medeiros L.J. et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4170-6.
13. Kridel R.; Dietrich P.Y. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12:1258–1266.
14. Румянцев А.Г.; Птушкин В.В.; Семочкин С.В. Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых. *Онкогематология.* 2011;1:20-30
15. Бобкова М.М.; Семочкин С.В.; Иванова В.Л. и соавт. Эффективность применения интенсивной полифимioterапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра. *Онкогематология.* 2009;4:4-11
16. Wilson W.H; Dunleavy K.; Pittaluga S. et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2717-24
17. Coiffier B.; Lepage E.; Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–242
18. Peyrade F.; Jardin F.; Thieblemont C. et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a

multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:460–468

19. Chao N.J.; Rosenberg S.A.; Horning S.J. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1990;76(7):1293-8
20. Moccia A.A.; Schaff K.; Hoskins P. et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:Abstract 408
21. Philip T.; Guglielmi C.; Hagenbeek A.; et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-5
22. Velasquez W.S.; Cabanillas F.; Salvador P. et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* 1988;71(1):117-22
23. Velasquez W.S.; McLaughlin P.; Tucker S. et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994;12(6):1169-76.
24. Crump M.; Baetz T.; Couban S. et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer.* 2004;101(8):1835-42
25. Kuruvilla J.; Nagy T.; Pintilie M. et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2006;106(2):353-60.
26. Zelenetz A.D.; Hamlin P.; Kewalramani T. et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i5-10

27. Coiffier B.; Haioun C.; Ketterer N. et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*. 1998;92(6):1927-32
28. Мангасарова Я.К.; Магомедова А.У.; Кравченко С.К. и соавт. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичным вовлечением лимфоузлов средостения: диагностика и лечение. *Терапевтический архив*. 2010;7:61-65
29. Кичигина М.Ю.; Тумян Г.С.; Ковригина А.М. и соавт. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: обзор литературы и собственные данные. *Терапевтический архив*. 2011;83(7):38-46
30. Savage K.J.; Al-Rajhi N.; Voss N. et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol*. 2006;17(1):123-30.
31. Zinzani P.L.; Stefoni V.; Finolezzi E. et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(5):381-5
32. Rieger M.; Osterborg A.; Pettengell R. et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol*. 2011;22(3):664-70
33. Vassilakopoulos T.P.; Angelopoulou M.K.; Galani Z. et al. Rituximab-CHOP (R-CHOP) and Radiotherapy (RT) for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBCL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006;108:Abstract 2745
34. Dunleavy K.; Pittaluga S.; Janik J. et al. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBL) Outcome May Be Significantly Improved by the Addition of Rituximab to Dose-Adjusted (DA)-EPOCH and Obviates the Need for Radiation: Results from a Prospective Study of 44 Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006;108:Abstract 209
35. Тумян Г.С.; Сорокин Е.Н.; Ковригина А.М. и соавт. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2008;1(3):206-210

36. Сотникова О.П.; Сорокин Е.Н.; Поддубная И.В. Первичные неходжкинские лимфомы яичка. Онкоурология. 2012;1:88-94
37. Gundrum J.D.; Mathiason M.A.; Moore D.B.; Go R.S. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5227
38. Mazloom A.; Fowler N.; Medeiros L.J.; Iyengar P. et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51(7):1217-24
39. Vitolo U.; Ferreri A.J.; Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):183-189
40. Hasselblom S.; Ridell B.; Wedel H. et al. Testicular lymphoma e a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004;43(8):758-765
41. Пересторонина Т.Н.; Кравченко С.К.; Губкин А.В. и соавт. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома яичка с вовлечением центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология*. 2009;54(3):25-27
42. Vitolo U.; Chiappella A.; Ferreri A.J. et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2766-72
43. Ahmad S.S.; Idris S.F.; Follows G.A.; Williams M.V. Primary Testicular Lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(5):358-65
44. Poddubnaya I.; Sotnikova O.; Suborceva I. et al. Rare forms of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas: distant results after 1st line therapy (experience in one Russian center). *Ann Oncol*. 2011;22(Supp. 4): Abstract 462
45. Davies A.; Merli F.; Mihaljevik B. et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):343-352

46. Тумян Г.С. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома: диагностика, клиническая картина и лечение Современная онкология. 2008. Т. 10, № 3. С. 66–68.
47. Charpentier A. Managing stage I-II follicular lymphoma with upfront definitive radiation therapy: the forty-year experience of the Princess Margaret Cancer Centre Hematological oncology. 2013;31 (Suppl. 1):Abstract 062)
48. Lowry L.; Smith P.; Qian W. et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. Radiother Oncol 2011;100:86-89
49. Lidge T.; Specht L.; Yachalom J. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma target – definition and dose guidelines from the ILROG. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:49-58.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Коллектив авторов

Асланиди Ираклий Павлович. Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ядерной диагностики ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Байков Вадим Валентинович. Доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Виноградова Юлия Николаевна. Доктор медицинских наук, врач-радиотерапевт, ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии системных заболеваний, возглавляет кафедру радиологии и хирургических технологий ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Демина Елена Андреевна. Доктор медицинских наук, профессор, врач-онкогематолог, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Екаева Ирина Викторовна, к.хим.н., отдел ядерной диагностики ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Ильин Николай Васильевич. Доктор медицинских наук, профессор, врач-радиотерапевт высшей категории, руководитель радиотерапевтического отделения № 1 ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" МЗ РФ, Санкт-Петербург

Катунина Татьяна Анатольевна, к.м.н., отдел ядерной диагностики ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Ковригина Алла Михайловна. Доктор биологических наук, врач-патоморфолог, профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ИПК ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Кравченко Сергей Кириллович. Кандидат медицинских наук, врач-гематолог, доцент, заведующий научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии ГБОУ ДПО РМАПО, г. Москва

Криволапов Юрий Александрович. Доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом, заведующий отделением клинической молекулярной морфологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Левшин Николай Юрьевич. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль

Мационис Александр Эдуардович. Доктор медицинских наук, академик РАЕН, врач-патоморфолог высшей категории, заведующий лабораторией иммуноморфологии ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону.

Михайлова Наталья Борисовна. Доктор медицинских наук, врач-гематолог, руководитель отдела клинической онкологии (химиотерапии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Санкт-Петербург

Мухортова Ольга Валентиновна. Доктор медицинских наук, врач-радиолог высшей категории, старший научный сотрудник Отдела ядерной диагностики (ПЭТ-центр) на базе Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва

Османов Евгений Александрович. Профессор, доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением химиотерапии гемобластозов РНЦ РАМН, Москва

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

Попова Марина Олеговна. Кандидат медицинских наук, врач-гематолог Института детской гематологии и онкологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург

Ройтман Евгений Витальевич. Доктор биологических наук, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Сотников Владимир Михайлович. Доктор медицинских наук, профессор, врач-радиолог, врач-онколог высшей категории, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией лучевой терапии научно-исследовательского отдела инновационных технологий в радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва

Трофимова Оксана Петровна. Доктор медицинских наук, врач-радиолог, ведущий научный сотрудник радиологического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Тумян Гаяне Сергеевна. Доктор медицинских наук, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Шмаков Роман Георгиевич. Доктор медицинских наук, Главный врач ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" МЗ РФ, г. Москва

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

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.3,4).

Таблицы 3,4

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	Небольшие рандомизированные исследования 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

- 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 лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной

Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также III Конгресса гематологов России.

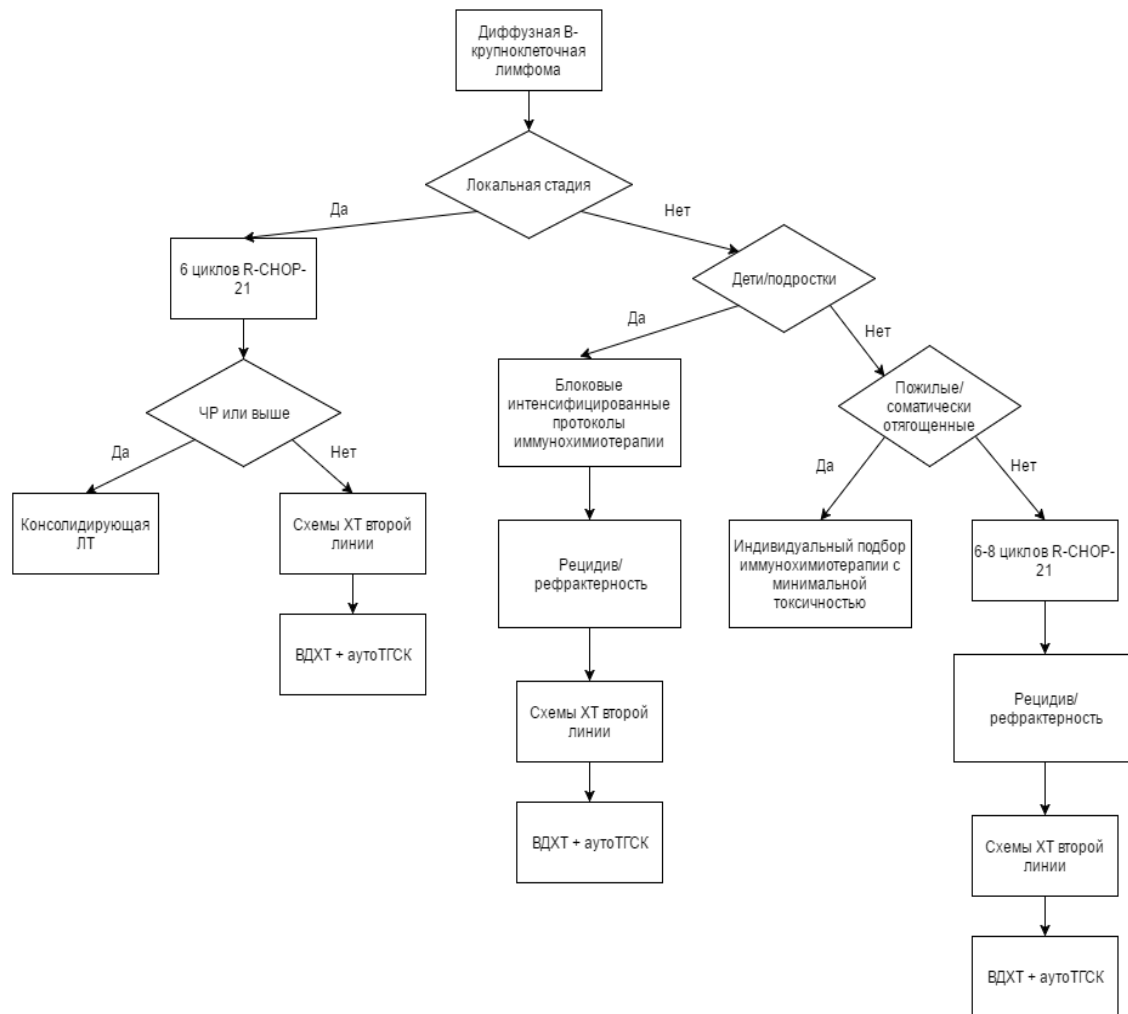
Окончательная редакция:

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 В. Информация для пациентов

Диффузная В-крупноклеточная лимфома – агрессивное лимфопролиферативное заболевание. Прогноз зависит от многих факторов, в том числе от объема поражения, в связи с чем необходимо полное и всестороннее обследование.

Своевременное и адекватное лечение является залогом успеха. Поэтому пациент должен четко выполнять все предписания врача относительно времени и сроков выполнения диагностических процедур, а также курсов химиотерапии.

Обязательно должен сообщить о нежелательных явлениях, если таковые имеются, во время прохождения лечения.

Приложение Г.