

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30% от всех неходжкинских лимфом). Заболеваемость ДВКЛ составляет 4-5 на 100 000 населения в год. Риск развития болезни увеличивается с возрастом (медиана 63 года). Мужчины и женщины болеют ДВКЛ с почти равной частотой.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Диагноз ДВКЛ устанавливается на основании морфоиммуногистохимического исследования опухолевой ткани. Необходимые диагностические процедуры описаны в разделе, посвященном общим вопросам диагностики лимфом.

Морфологический субстрат представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многодольчатыми ядрами, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных количественных соотношениях, что определяет морфологический вариант опухоли: центробластный, иммунобластный, анапластический.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20, CD79a, PAX 5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и не экспрессируют CD3. CD30 может экспрессироваться частью клеток с полиморфной/анапластической морфологией. CD10 определяется в 30-60% случаев, BCL-6 – в 60-90% случаев, BCL-2 – в 30-50% случаев, MUM.1 – в 35-65% случаев. CD5-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома встречается примерно в 10% наблюдений. В этих случаях необходимо иммуногистохимическое исследование с антителами к cyclin D1 для исключения полиморфноклеточного бластоидного варианта лимфомы из клеток мантии. Вместе с тем, до 20% ДВКЛ могут экспрессировать cyclin D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция).

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Ki-67 экспрессируется в широком диапазоне: 40-90%, в отдельных наблюдениях превышает 90%.

Изучение профиля экспрессии генов (GER) позволяет идентифицировать молекулярные подгруппы ДВКЛ, что имеет важное прогностическое значение: благоприятным признается GCB, неблагоприятным ABC тип. С помощью иммуногистохимического алгоритма с использованием суррогатных маркеров CD10, BCL-6, MUM.1 могут быть выделены подгруппы ДВКЛ (GCB и non-GCB), коррелирующие с профилем экспрессии генов (GER). Несмотря на это, до настоящего времени лечебная тактика определяется без учета подгруппы ДВКЛ.

При возможности в диагностический алгоритм может включаться определение перестройки гена MYC (MYC-позитивная ДВКЛ встречается до 10% случаев). В ряде исследований при ДВКЛ, наряду с перестройкой гена MYC, одновременно могут обнаруживаться транслокация t(14;18)(q32;q21) и перестройка гена BCL6. Эти варианты заболевания обозначаются терминами ДН (double-hit) или ТН (triple-hit) лимфома. В классификации ВОЗ также отдельно выделена группа неспецифицированных В-клеточных лимфом, которые по морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической характеристикам занимают промежуточное положение (borderline cases) между ДВКЛ и лимфомой Беркитта. Все эти случаи, а также ДН или ТН лимфомы, наряду с MYC+ ДВКЛ, имеют крайне неблагоприятное течение – медиана выживаемости больных составляет от 2 до 18 месяцев.

2. Обследование, стадирование

Список обследований, которые должны быть выполнены пациентам с установленной ДВКЛ, представлен в разделе, посвященном общим вопросам диагностики лимфом.

При поражении параназальных синусов, яичек, эпидурального пространства, молочной железы, костного мозга показано выполнение диагностической люмбальной пункции. Вероятность вовлечения ЦНС также повышается в группе больных с высоким риском раннего прогрессирования по международному прогностическому индексу (IPI ≥ 3).

Стадирование ДВКЛ проводится в соответствии с классификацией Ann Arbor.

Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования используются международный прогностический индекс IPI (для всей популяции больных), который не потерял своего значения в условиях современных программ лечения. Прогностические модели типа aaIPI (скорректированный по возрасту), R-IPI (пересмотренный в эру ритуксимаба) или E-IPI (шкала для пожилых) тестированы на меньшем числе больных и могут рассматриваться в качестве дополнительных прогностических конструкций.

Международный прогностический индекс (IPI):

- | | |
|--------------------------------------|--|
| • Возраст старше 60 лет | 0-1 фактор – низкий риск |
| • ECOG ≥ 2 | 2 фактора – низкий/промежуточный риск |
| • Повышение ЛДГ | 3 фактора – высокий/промежуточный риск |
| • Стадия III-IV | 4-5 факторов – высокий риск |
| • > 1 экстранодальной зоны поражения | |

Лечение

Выбор тактики лечения при ДВКЛ основывается на возрасте и соматическом статусе пациентов, а также на индивидуальном риске рецидива, определяемым определяемого в соответствии с критериями IPI.

Всем больным с высоким риском вовлечения ЦНС должна проводиться профилактика, которая включает 4 интратекальных введения метотрексата (15 мг), цитарабина (30 мг), дексаметазона (4 мг) и 2 системных введения высокодозного метотрексата (1,5-3 г/м²). Профилактика поражения ЦНС выполняется на ранних этапах (одно интратекальное введение на каждом курсе терапии), высокодозный метотрексат может быть введен внутривенно на 15-й день 1 или 2-ого и после завершения последнего курса лечения.

Поддерживающая терапия больным ДВКЛ не проводится.

1. Первая линия терапии в группе низкого и низкого/промежуточного риска

Стандартом лечения больных ДВКЛ низкой и низкой/промежуточной групп риска является 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 [I, A]. Такой подход, по данным крупных рандомизированных исследований, позволяет более 80% больных пережить пятилетний рубеж.

В данной комбинации рекомендуется применение ритуксимаба для подкожного введения [I, B]. Ритуксимаб для подкожного введения является более удобным для применения в сочетании с химиотерапией, т.к. не требует приготовления, исключает возможные ошибки в дозировании, предоставляет экономию ресурсов здравоохранения, является более удобной формой для пациентов и медицинского персонала. В регистрационном клиническом исследовании было показано, что подкожная форма ритуксимаба является столь же эффективной и безопасной, как и внутривенная. Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м². Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять только во втором и/или последующих циклах терапии в фиксированной дозировке 1400 мг, независимо от площади поверхности тела.

Единого мнения о роли лучевой терапии при ДВКЛ в настоящее время нет. Так, в четырех крупных рандомизированных исследованиях не удалось окончательно определить значение лучевой терапии при I-II стадиях диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Вместе с тем, в исследовании MD Anderson Cancer Center, опубликованном в 2010 г., было показано увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных ранними стадиями ДВКЛ, получивших лучевую терапию с целью консолидации после 6-8 индукционных циклов R-CHOP.

При достижении полной ремиссии по окончании иммунохимиотерапии больным ДВКЛ с исходно массивными опухолевыми поражениями и с исходными экстранодальными очагами можно рекомендовать лучевую терапию с целью консолидации РОД 2 Гр (иногда 1,5-1,8 Гр), СОД 30-36 Гр [II, A]. При достижении частичной ремиссии суммарная очаговая доза ЛТ увеличивается до 36-40 Гр. Объем лучевой терапии – зоны исходного массивного или экстранодального поражения и/или остаточные лимфатические узлы. При выборе поперечных размеров полей облучения средостения, брюшной полости, малого таза необходимо ориентироваться на размеры опухоли, зафиксированные после иммунохимиотерапии.

2. Первая линия, промежуточный/высокий или высокий риск

Выбор лечения больных распространенными стадиями (группа высокого риска) определяется индивидуально. Ведущими критериями являются возраст и общее состояние пациента.

Чаще всего у этой категории больных применяется режим R-CHOP. Однако результаты его остаются неудовлетворительными. К альтернативным эффективным режимам можно отнести DA-EPOCH-R, R-CHOP-14, R-CHOP. Перечисленные режимы улучшают результаты лечения больных в сравнении с историческим контролем.

Результаты лечения детей и подростков с распространенными стадиями ДВКЛ, получавших интенсифицированную блоковую терапию, значительно превосходят эффективность стандартной схемы R-CHOP. Однако попытки простого переноса педиатрических протоколов в практику взрослой онкогематологии столкнулись с высокой их токсичностью. Многокомпонентные интенсифицированные программы (R-Hyper-CVAD, R-BFM-NHL 90) можно рекомендовать подросткам, молодым больным с MYC+ ДВКЛ, при ДН и ТН лимфомах, как возможный вариант лечения пациентов с высоким риском раннего прогрессирования. Лечение должно осуществляться в соответствии с требованиями к проведению интенсифицированных блоковых режимов, описанных в разделе, посвященном лимфоме Беркитта. В сочетании со всеми перечисленными режимами целесообразно применение ритуксимаба для подкожного введения (за исключением первого цикла терапии) [I, B].

3. Больные старше 60 лет

Пожилым больным рекомендуется проведение 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 или R-CHOP-14 [I, A]. В крупном международном многоцентровом исследовании RICOVER было показано, что у пожилых больных старше 60 лет 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-14 является наиболее эффективной и вполне переносимой программой лечения. Важно помнить, что данные по фармакокинетике ритуксимаба свидетельствуют о необходимости проведения полного курса лечения препаратом – 8 инфузий в дозе 375 мг/м². Таким образом, после проведения 6 циклов R-CHOP-14 необходимы 2 дополнительных введения ритуксимаба.

Больным с выраженной сопутствующей патологией и резко ослабленным соматическим статусом рекомендуется применение менее токсичных режимов иммунохимиотерапии, например, типа R-miniCHOP [III, B]. При наличии серьезной кардиальной патологии могут использоваться режимы, не содержащие доксорубин – R-CEPP, R-CEOP и др. [IV, C].

В сочетании со всеми перечисленными режимами целесообразно применение ритуксимаба для подкожного введения (за исключением первого цикла терапии) [I, B].

4. Лечение рецидивов и резистентных форм

Терапией выбора у молодых больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВКЛ без выраженной коморбидности являются схемы 2 линии с последующей высокодозной

химиотерапией и аутоТГСК [II, A]. Режимы второй линии должны отвечать следующим требованиям: высокая эффективность, умеренная токсичность и минимальное повреждающее действие на гемопоэтические стволовые клетки для обеспечения качественного сбора. В основном, это режимы, включающие различные производные платины, ифосфамид, гемцитабин – DHAP, ESHAP, ICE, GDP, GemOx, MINE, GDP и другие. Ритуксимаб для внутривенного и подкожного введения 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-miniBEAM, R-GemOx, R-B, R-CEPP или метрономная схема PEPC.

Лечение рецидивов ДВКЛ после аутоТГСК должно определяться индивидуально в зависимости от ранее полученных противоопухолевых режимов и общего состояния больного. Предпочтительными для них, а также для больных, которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, может быть включение в клинические исследования. В ряде случаев у молодых больных с хорошим соматическим статусом можно рассматривать аллогенную ТГСК.

5. Оценка эффекта, последующее наблюдение

Оценка противоопухолевого эффекта должна проводиться в середине курса лечения (после третьего-четвертого циклов) и по его завершении. Если после этапа иммунотерапии планируется лучевое лечение, подробное обследование больного должно проводиться перед началом облучения и через 6-8 недель после его завершения. Оценка ответа на лечение должна включать в себя все лучевые методы обследования, применявшиеся для первичного стадирования заболевания. Негативные данные ПЭТ после завершения лечения являются важным благоприятным прогностическим фактором. Пункция и трепанобиопсия костного мозга в случае его исходного поражения должны повторно выполняться однократно после завершения всего курса иммунотерапии и/или лучевого лечения.

При констатации полной ремиссии больной должен проходить контрольные обследования 1 раз в 3 месяца в течение первого года, затем на протяжении 2 лет – каждые полгода, далее – 1 раз в год. Обследования должны включать клинический и биохимический анализы крови, рентгенографию грудной клетки, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания выполнение КТ при контрольном обследовании не является обязательным.

Лечение отдельных вариантов ДВКЛ

1. Лечение первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) имеет клинические, морфологические и иммунологические особенности. Заболевание отличается

массивным опухолевым поражением средостения, приводящим к сдавлению его органов и структур.

Оптимальные лечебные подходы для этой группы больных до настоящего времени не определены. В качестве первого метода лекарственного противоопухолевого воздействия могут использоваться режимы R-CHOP, R-MACOP-B, DA-EPOCH-R (в сочетании с ритуксимабом для внутривенного и подкожного введения). При обнаружении ПЭТ-позитивной резидуальной опухоли показана лучевая терапия. Вопрос о необходимости лучевой терапии у ПЭТ-негативных больных с остаточным объемным образованием в средостении остается открытым.

2. Лечение ДВКЛ с поражением яичка

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с первичной локализацией в яичке относится к редким формам экстранодальных лимфом и встречается в основном у лиц пожилого возраста. Особенности этого варианта ДВКЛ являются преимущественное выявление на ранних стадиях, неблагоприятное течение с высокой частотой рецидивов в экстранодальных зонах, частое вовлечение в процесс контралатерального яичка, высокая частота метастазирования в ЦНС.

С учетом этих особенностей больным с данной клинической формой ДВКЛ рекомендовано проведение 6 курсов R-CHOP-21 с добавлением 4 интратекальных и двух системных ($1,5-3 \text{ г/м}^2 \text{ в/в}$) введений метотрексата. По окончании лекарственного этапа лечения обязательно проводится профилактическое облучение мошонки в дозе 24-30 Гр (РОД 2 Гр) [III, A].

Схемы лекарственного лечения

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб $375 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в кап.}$, 1 раз в неделю в течение 4 недель

R-CHOP

- Ритуксимаб
 - $375 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в кап.}$ 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , день 0 или 1 или
 - $375 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в кап.}$, день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубицин $50 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в кап.}$, день 1
- Циклофосфамид $750 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в кап.}$, день 1
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP

- Ритуксимаб
 - $375 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в кап.}$ 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , день 0 или 1 или
 - $375 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в кап.}$, день 0 или 1 все циклы курса

- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубицин 25 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CEPP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид 70 мг/м² в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м² внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-CEOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-FND

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-BAC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 2, 3
- Цитарабин 800 мг/м² в/в кап., дни 2, 3, 4

Лечение возобновляется на 29 день

CMED

- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м² в/в, день 1
- Лейковорин 15 мг в/в, через 24 часа после введения метотрексата и далее каждые 6 часов, всего 12 введений
- Этопозид 400 мг/м² в/в, дни 1, 2

- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5

R-CHOEP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

DA-R-EPOCH

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин 10 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубицин и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – увеличение доз на 25%

- *Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – сохранение доз предыдущего курса*
- *Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ – редукция доз на 25%*

Блоковые режимы лечения

CODOX-M/IVAC

- CODOX-M (циклы 1, 3)
 - Циклофосфамид $800 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1
 - Винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
 - Доксорубицин $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1
 - Циклофосфамид $200 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут.}$ в/в, дни 2-5
 - Цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3
 - Метотрексат $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в течение 1 часа, далее – $2700 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в течение 1 часа, далее – $900 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в течение последующих 23 часов), день 10
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 15
 - Лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата
 - Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$
- IVAC (циклы 2, 4)
 - Этопозид $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5
 - Ифосфамид $1,5 \text{ г}/\text{м}^2$ (у больных старше 65 лет – $1 \text{ г}/\text{м}^2$) в/в, дни 1-5
 - Цитарабин $2 \text{ г}/\text{м}^2$ (у больных старше 65 лет – $1 \text{ г}/\text{м}^2$) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
 - Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$ без поддержки Г-КСФ

R-HyperCVAD/R-HMA

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
 - Циклофосфамид $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
 - Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
 - Доксорубицин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4
 - Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11
- Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA)
 - Метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1

- Цитарабин 3 г/м² (у больных старше 60 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
- Метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

R-MaxiCHOP/R-HD-AraC

- Циклы 1, 3, 5, (MaxiCHOP)
 - Циклофосфамид 1200 мг/м² в/в, день 1
 - Доксорубицин 75 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6 (HD-Ara-C)
 - Цитарабин 3 г/м² (у больных старше 60 лет – 2 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 1 каждого цикла

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска:
 - **V – A – B**
 - Группа промежуточного риска или высокого риска:
 - **V – AA – BB**
Рестадирирование
 - **ПР**
 - **AA – BB (– AA – BB – у больных высокого риска)**
 - **Неполный ответ**
 - **СС**
Рестадирирование 2
 - **ПР или отсутствие опухолевой ткани по данным повторной биопсии**
 - **AA – BB – СС**
 - **Опухолевая ткань по данным повторной биопсии**
 - **Аутологичная ТГСК**
- Профаза (V)
 - Преднизолон 30 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5

- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок А
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок В
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Доксорубицин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок АА
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м²)*
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок ВВ
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м²)*
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Доксорубицин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок СС
 - Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Виндезин 3 мг/м² (не более 5 мг) в/в, день 1

- Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 5
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 5
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков)

LMB

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска
 - **COPAD – COPAD**
 - Группа промежуточного риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYM #1 – CYM #2 – m1**
 - Группа высокого риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYVE #1– CYVE #2– m1 – (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) – m2 – m3 – m4**
- COP
 - Циклофосфамид 300 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-7
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 1 (в группе высокого риска – в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 1, 3, 5)
- COPADM
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в COPADM #2)
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, в группе высоко риска 8 г/м² в течение 4 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² (1000 мг/м² в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, дни 2, 6 (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 2, 4, 6)
- COPAD
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
- CYM
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная инфузия, дни 2-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 2

- Цитарабин 30 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 6
- CYVE
 - Цитарабин 50 мг/м² непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина, 20⁰⁰-8⁰⁰), дни 1-5
 - Цитарабин 3 г/м² в/в (в течение 3 часов, 8⁰⁰-11⁰⁰), дни 2-5
 - Этопозид 200 мг/м² в/в, дни 2-5 (14⁰⁰-16⁰⁰)
- m1
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов (в группе высокого риска 8 г/м² в течение 4 часов), день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Циклофосфамид 500 мг/м² в/в, дни 1, 2
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-5
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг), день 2
- m3 - аналогичен m1, но без высоких доз метотрексата и интратекального введения химиопрепаратов
- m2, m4
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 1-3
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1-5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1,5 × 10⁹/л и уровня тромбоцитов > 100 × 10⁹/л без поддержки Г-КСФ

Интервал между курсами поддерживающей терапии (m1-m4) – 28 дней

ЛБ-М-04

- Схема лечения: предфаза – А – С – А – С
- Предфаза
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок А
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в, день 3
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок С
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винбластин 5 мг/м² в/в, день 1
 - Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5

Профилактику нейролейкемии проводят в 1 день предфазы и в 1 день каждого блока в виде интратекального введения химиопрепаратов:

- Цитарабин 30 мг
- Метотрексат 15 мг
- Преднизолон 30 мг

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения) в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

Схемы для лечения рецидивов лимфом:

Схемы 2-ой линии (кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2 г/м² в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1, 5

DHAP

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап. 2 раза в день, день 2

ESHAP

- Этопозид 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м²/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап., день 5

MINE

- Ифосфамид 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Этопозид 65 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м² в/в кап., день 1

IVAM

- Ифосфамид 1500 мг/м² в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в кап., день 5

ICE

- Вепезид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5 г/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

VBR

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
- Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

Всего 5 курсов

GEM-P

- Гемцитабин 1 г/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

AspMetDex (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/м² в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
- Метотрексат 3 г/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

Схемы 2-ой линии (не кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

GDP

- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

GemOx

- Гемцитабин 1 г/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1

ViGePP

- Винорельбин 25 мг/м² в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м² внутрь, дни 1-15

СЕМ

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30мг/м² в/м, дни 1, 8, 21, 23

DEXA-BEAM

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м² в/в, день 3
- Этопозид 200 мг/м² в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 4-7

miniBEAM

- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м² в/в, день 6

BAEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

PERC

- Преднизолон 20 мг внутрь
- Циклофосфамид 50 мг внутрь
- Этопозид 50 мг внутрь
- Прокарбазин 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.

Библиография

1. Harris NL, Jaffe ES, 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 SH, Campo E, Harris NL 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 CP, Weisenburger DD, Greiner TC, 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. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12:1258–1266.
7. 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.
8. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, 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.
9. Shenkier TN, 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.
10. Horning SJ, 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.
11. 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.
12. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, 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. 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
14. 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
15. Бобкова М.М., Семочкин С.В., Иванова В.Л., и соавт. Эффективность применения интенсивной полихимиотерапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра. *Онкогематология.* 2009;4:4-11

16. Wilson WH, 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 NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990;76(7):1293-8
20. Moccia AA, 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 WS, 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 WS, 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 AD, 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 KJ, 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 PL, 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 TP, Angelopoulou MK, 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 JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. 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 LJ, 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 AJ, 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 AJ, 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 SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV. 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