

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) 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.

Диагностика

Обследование, стадирование

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

Стадирование ДВКЛ проводится в соответствии с классификацией Ann Arbor. Кроме стандартных обследований, желательно выполнение ПЭТ/КТ, что позволит точнее определить исходные зоны поражения и сравнить метаболическую активность опухоли при последующей оценке эффективности лечения.

Риск поражения ЦНС при ДВКЛ в среднем составляет около 5%, однако в определенных ситуациях может возрастать до 20%. К группе высокого риска рецидивов в ЦНС относятся больные, у которых опухоль локализуется в параназальных синусах, яичках, эпидуральном пространстве, молочной железе, костном мозге, почках\надпочечниках. При всех перечисленных экстранодальных поражениях перед началом системной противоопухолевой терапии необходимо выполнение МРТ головного мозга. При отсутствии паренхиматозного (очагового) поражения ЦНС выполняется диагностическая люмбальная пункция. Вероятность вовлечения ЦНС повышается у больных с высоким риском раннего прогрессирования согласно международному прогностическому индексу (повышение ЛДГ + более 1 экстранодальной зоны + IV стадия). Группу риска поражения ЦНС также составляют больные в возрасте до 18 лет.

Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используются международные прогностические индексы IPI (для всей популяции больных) и скорректированный по возрасту aaIPI (для пациентов моложе 60 лет). Международные прогностические конструкции не потеряли своего значения в условиях современных программ лечения. Прогностические модели типа R-IPI (пересмотренный в эру ритуксимаба) или E-IPI (шкала для пожилых) тестированы на меньшем числе больных и могут рассматриваться в качестве дополнительных.

Международный прогностический индекс (IPI)

Факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 60 лет • ECOG \geq 2 • Повышение ЛДГ • Стадия III-IV • 1 экстранодальной зоны поражения

Категории риска	Кол-во факторов риска	Ожидаемая 3-х летняя общая выживаемость, %
Низкая	0-1	91 (89-94)
Низкая промежуточная	2	81 (73-86)
Высокая промежуточная	3	65 (58-73)
Высокая	4-5	59 (49-69)

Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту для больных моложе 60 лет (aaiPI)

Факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • ECOG \geq 2 • Повышение ЛДГ • Стадия III-IV

Категории риска	Кол-во факторов риска	Ожидаемая 3-х летняя общая выживаемость, %
Низкая	0	98 (96-100)
Низкая промежуточная	1	92 (87-95)
Высокая промежуточная	2	75 (66-82)
Высокая	3	

Лечение

1. Первая линия терапии

Выбор тактики лечения при ДВКЛ зависит от возраста, соматического статуса больного, распространенности заболевания и индивидуального риска раннего прогрессирования, определяемого в соответствии с критериями IPI или aaiPI.

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 высоких доз метотрексата (1,5-3 г/м²). Профилактика поражения ЦНС выполняется на ранних этапах терапии (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).

У больных с высокой опухолевой нагрузкой лечение желательно начинать с префазы (преднизолон 5-7 дней) на фоне инфузионной терапии и приема аллопуринола для предотвращения синдрома лизиса опухоли. Для профилактики фебрильной нейтропении у пожилых и при использовании интенсивных режимов необходимо назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

Все режимы терапии, начиная с первого курса, должны проводиться с ритуксимабом. В настоящее время стала доступной подкожная форма ритуксимаба. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях доказано, что подкожная форма ритуксимаба является столь же эффективной и безопасной, как и внутривенная. Первое введение препарата всем пациентам проводится в дозе 375 мг/м² внутривенно, во втором и/или последующих циклах терапии ритуксимаб вводится подкожно в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела.

2. Локальные I-II стадии

Стандартом лечения больных с локальными стадиями ДВКЛ 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.

При локализованных нодальных формах ДВКЛ ЛТ является составной частью программы лечения. ЛТ после ХТ улучшает результаты лечения больных с исходно большими размерами опухоли и с экстранодальными локализациями даже при достижении полной ремиссии после проведенной ХТ.

Лучевая терапия проводится:

- с консолидирующей целью после системной химиотерапии в суммарной дозе 30 Гр;
- при частичном ответе на проведенное лекарственное лечение ЛТ применяется как лечебная опция в дозе 36-40 Гр;
- при значительных объемах остаточной болезни после ХТ целесообразно добавление локального «буста» до 40-45 Гр.

При отсутствии частичной ремиссии или при прогрессировании опухоли больным рекомендуются схемы второй линии терапии с последующей высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). Перед интенсификацией лечения желательно выполнение повторной биопсии для подтверждения активности болезни. В случае отсутствия возможностей выполнения ВДХТ (пожилые или больные с сопутствующими заболеваниями), при достижении стойкого противоопухолевого эффекта проводится консолидация лучевой терапией в дозе 40-46 Гр.

3. Распространенные III-IV стадии

Стандарта лечения больных распространенными стадиями ДВКЛ нет, ведущими критериями выбора терапии являются возраст, общее состояние пациента, наличие факторов риска раннего прогрессирования (промежуточный высокий или высокий риск).

Чаще всего у этой категории больных применяется режим R-CHOP (6-8 циклов), однако результаты его остаются неудовлетворительными. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих R-CHOP с режимами DA-EPOCH-R и R-CHOEP-14, последние демонстрируют высокую эффективность в сравнении с историческим контролем. Так в многоцентровом исследовании II фазы CALGB больные ДВКЛ получили 6 курсов DA-EPOCH-R. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования в группах низкого/низкого промежуточного, высокого промежуточного и высокого риска составила 87%, 92% и 54%, а 5-летняя общая выживаемость – 95%, 92% и 43% соответственно. Результаты лечения по данной программе значительно лучше у больных с герминальным типом ДВКЛ (5-летняя общая выживаемость 94% и 68% соответственно). В двух рандомизированных исследованиях доказано отсутствие каких-либо преимуществ при выполнении программы R-CHOP-14 в сравнении с R-CHOP-21. В протоколе немецкой группы по изучению лимфом получены обнадеживающие результаты при использовании программы R-CHOEP-14 (2-летняя бессобытийная выживаемость – 71%, а общая выживаемость – 85%), однако прямого сравнения со схемой R-CHOP не проводилось.

Интенсифицированная блоковая терапия у детей и подростков с распространенными стадиями ДВКЛ значительно превосходит по эффективности стандартную схему R-CHOP. При попытке простого переноса педиатрических протоколов в практику взрослой онкогематологии отмечалась меньшая эффективность и высокая токсичность этих режимов. Многокомпонентные интенсифицированные программы (R-Hyper-CVAD, R-BFM-NHL 90) можно рекомендовать подросткам с распространенными стадиями заболевания и молодым больным с double-hit (DH) ДВКЛ. Лечение должно осуществляться в соответствии с требованиями к проведению интенсифицированных блоковых режимов, описанных в разделе, посвященном лимфоме Беркитта.

У подростков используются протоколы лечения, аналогичные таковым при лимфоме Беркитта, с обязательной профилактикой нейтропении (BFM 1990 и 1995). В настоящее время в педиатрических специализированных стационарах широко применяются протоколы комбинированной иммунохимиотерапии с ритуксимабом (В-НХЛ 2004 маб). Лучевая и поддерживающая терапия не используется.

Пожилым больным рекомендуется проведение 6-8 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 или 6 циклов 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 повышения его дозы до 500 мг/м² у пожилых мужчин (более высокий клиренс ритуксимаба).

Больным в старческом возрасте, с выраженной сопутствующей патологией и/или резко ослабленным соматическим статусом рекомендуется применение менее токсичных режимов иммунохимиотерапии, например, R-miniCHOP [III, B]. 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. [IV, C].

Лучевая терапия при распространенных стадиях ДВКЛ может обсуждаться в случаях, когда после завершения ХТ регрессия какого-либо единичного остаточного очага может позволить перевести частичную ремиссию в полную или стабилизацию – в частичную ремиссию.

ВДХТ с аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии всем больным ДВКЛ **не проводится**. Ее выполнение может быть целесообразным у молодых больных с высоким риском раннего прогрессирования ($IP\geq 3$), при отсутствии полного метаболического ответа после индукционного режима, при ДН ДВКЛ.

Поддерживающая терапия ритуксимабом при ДВКЛ не проводится.

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 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.

Если рецидив заболевания диагностирован вне зоны лучевого воздействия, то возможно в качестве консолидации после эффективной лекарственной терапии облучение вовлеченных зон в дозе 40-45 Гр.

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.

5. Оценка эффекта, последующее наблюдение

Оценка противоопухолевого эффекта должна проводиться в середине программного лечения (после третьего-четвертого циклов) и по его завершении. Если после этапа иммунохимиотерапии

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 на этапе 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 иммунохимиотерапии и/или лучевого лечения.

При констатации полной ремиссии контрольные обследования больного планируются 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

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь чаще всего встречается у молодых женщин - медиана возраста составляет 30 лет. Опухоль характеризуется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки, развитием плеврита и\или перикардита, синдромом сдавления верхней полой вены (СВПВ). Примерно у трети больных наблюдаются другие экстранодальные поражения за пределами средостения (почек, надпочечников, поджелудочной железы, яичников).

В качестве первого метода противоопухолевого воздействия могут использоваться различные режимы иммунохимиотерапии: R-CHOP, MACOP-B+R, DA-EPOCH-R. Хотя преимущества одной схемы над другой в рамках рандомизированных исследований не показано, более интенсивная программа DA-EPOCH-R демонстрирует наибольшую эффективность в сравнении с другими режимами. После завершения лекарственного лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется большая резидуальная масса в средостении. Это создает серьезные трудности для разграничения остаточной опухолевой ткани и фиброза, который всегда присутствует при этой форме заболевания. Наиболее информативным в данной ситуации является применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В то же время при ПМВКЛ отмечается большое число «фальш-позитивных» результатов, что может быть связано с применением ритуксимаба и активностью собственной вилочковой железы у большинства молодых больных. В крупном многоцентровом исследовании показано, что уровень накопления радиофармпрепарата в печени при ПМВКЛ является наиболее информативным и прогностически значимым фактором, позволяющим идентифицировать больных с низким (1-3 балла по шкале Deauville) и высоким риском (4-5 баллов по шкале Deauville): 5-летняя ВБП составила 99% и 68% ($P<0.0001$), а ОВ 100% и 83% ($P=0.0003$) соответственно.

Целесообразность облучения средостения является, пожалуй, наиболее обсуждаемой проблемой в лечении ПМВКЛ. На одной чаше весов – увеличение риска вторых опухолей, в частности рака молочной железы, и кардиопульмональных осложнений у молодых больных. На другой – крайне неблагоприятный прогноз в случае развития рецидива заболевания – 2-х летняя общая выживаемость больных ПМВКЛ после рецидива не превышает 15%. Исторически наилучшие результаты были получены при использовании химиолучевого лечения. Позднее многие исследовательские группы показали переход ПЭТ-позитивности в ПЭТ-негативность после применения облучения. В 2 ретроспективных исследованиях показано улучшение показателей бессобытийной и общей выживаемости при добавлении лучевой терапии. С другой стороны, в литературе немало данных о безболезненной для больных возможности избежать облучения при ПЭТ-негативном результате программной иммунохимиотерапии. Тем не менее, учитывая крайне неблагоприятный прогноз на долгосрочную выживаемость у больных с рецидивами ПМВКЛ, преимуществ от применения лучевой терапии все же больше. Отказаться от облучения можно только в тех ситуациях, когда у больных отсутствует остаточная опухоль в средостении (ПЭТ-/КТ-).

Объёмы и дозы ЛТ:

- после полного метаболического ответа на проведенную ХТ возможна консолидирующая ЛТ в дозе 30 Гр на зоны исходно поражённых лимфатических узлов
- при наличии ПЭТ-позитивной резидуальной опухоли целесообразно проведение ЛТ на зоны исходного поражения в дозе 30 Гр + «буст» на остаточную опухоль 6-10 Гр
- 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

При недостижении частичной ремиссии и высокой метаболической активности опухоли желательно выполнение ВДХТ с аутоТГСК с возможной последующей лучевой терапией на остаточную опухоль.

Приложения

Схемы лекарственного лечения

Монотерапия ритуксимабом

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

R-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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

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-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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-FC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-FND

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 1, 2
- Цитарабин 500 мг/м² в/в кап., дни 1, 2, 3

Лечение возобновляется на 29 день

Ri-BVD

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 1-2
- Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в, день 2

Лечение возобновляется на 29 день

VcR-CAP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11

- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубин 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., день 0, все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубин 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 этопозиды, доксорубина 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%

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

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2000 мг/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

GIDOX

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м² в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап., день 1 (с уромитексаном)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

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 2000 мг/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 5000 мг/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 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1000 мг в/в кап., дни 1-5

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 1000 мг/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 120 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

CEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30 мг/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. 2раза 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

ВАЕМ

- 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

РЕРС

- 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: 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(Suppl. 4): Abstract 462
45. Davies A, Merli F, Mihaljevic 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.