

## Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30-40% от всех неходжкинских лимфом). В возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 8-10%. Заболеваемость составляет в среднем 4-5 на 100 000 населения, ежегодно в мире диагностируется 123 000 новых случаев ДВКЛ. Риск развития болезни выше у людей с серопозитивностью вируса гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), аутоиммунных заболеваний. Медиана возраста составляет примерно 60 лет, мужчины и женщины болеют ДВКЛ почти с равной частотой.

### Диагностика

Диагноз ДВКЛ устанавливается на основании морфоиммунологического исследования опухолевой ткани, полученной при эксцизионной биопсии лимфатического узла или экстранодального образования (критерии установления диагноза представлены в специальном разделе). В редких случаях (труднодоступность опухоли, невозможность выполнения инвазивных процедур, тяжелое соматическое состояние больного) возможна тонкоигольная биопсия или трепанобиопсия опухоли.

Новая классификация ВОЗ была опубликована в 2017 г. и включила в себя ряд дополнений, касающихся ДВКЛ. В первую очередь, обязательным является определение GCB или ABC (non-GCB) молекулярного подварианта ДВКЛ, который может быть установлен на основании иммуногистохимического анализа опухолевой ткани с использованием одного из общепринятых алгоритмов, чаще всего алгоритма Hans (см. раздел «Общие принципы диагностики лимфом»). Примерно в 5-10% случаев ДВКЛ определяется перестройка гена *MYC* в сочетании с *BCL2* и/или с *BCL6* транслокацией, что обозначается термином «double-hit» или «triple-hit». Эти крайне неблагоприятные варианты заболеваний в классификации ВОЗ 2017 г. включены в новую категорию и обозначаются как агрессивная В-клеточная лимфома с перестройкой *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*.

В отличие от перестройки гена, экспрессия белка *MYC* (>40% клеток) при ДВКЛ определяется значительно чаще (30-50%) и сочетается с коэкспрессией белка *BCL2* (>50% клеток) примерно в 20-35% случаев. В большинстве из этих опухолей отсутствует перестройка генов *MYC* и *BCL2* и эти случаи обозначаются как «double-expressor» лимфомы. Коэкспрессия двух обозначенных белков ассоциируется с неблагоприятным течением ДВКЛ. Тем не менее, в последней классификации ВОЗ предлагается только учитывать эти данные как прогностически значимые, но не выделять «double-expressor» в отдельный подвариант В-крупноклеточных лимфом в отличие от «double-hit» или «triple-hit» лимфом.

Таким образом, в рутинной клинической практике при установлении диагноза ДВКЛ необходимо обозначить GCB или non-GCB подвариант опухоли, определять экспрессию белков *MYC* и *BCL2*. В случаях с экспрессией более 40% опухолевых клеток белка *MYC*, желательно

выполнение цитогенетического исследования (FISH) для исключения агрессивной В-клеточной лимфомы (double/triple-hit).

### **Обследование, стадирование**

Список обследований, которые 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, настоятельно рекомендуется выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ), что позволяет в полной мере определить исходные зоны поражения и может явиться отправной точкой для сравнения метаболической активности опухоли при последующей оценке эффекта лечения. Кроме ПЭТ/КТ, перед началом лечения желательно КТ-исследование с контрастом для более точной диагностики вовлеченных мезентериальных лимфатических узлов, выявления тромбозов магистральных сосудов, определения четких размеров нодальных поражений для дальнейшего планирования лучевой терапии. В последнее время в литературе обсуждается возможность отказа от трепанобиопсии костного мозга в случае выполнения ПЭТ/КТ. Однако, учитывая отсутствие повсеместной доступности ПЭТ/КТ в нашей стране, считаем целесообразным в плане обследования больных ДВКЛ до начала лечения признать обязательным выполнение цитологического и гистологического исследования костного мозга.

Вторичное поражение ЦНС при ДВКЛ встречается в 2-8% случаев, однако, в определенных ситуациях может возрастать до 10%. Для идентификации больных предложена международная прогностическая модель оценки риска ЦНС (табл. 1).

### Прогностическая модель оценки риска поражения ЦНС

| Категория риска | Количество факторов риска* |
|-----------------|----------------------------|
| Низкий          | 0-1                        |
| Промежуточный   | 2-3                        |
| Высокий         | 4-6                        |

**\*Факторы риска:**

- Возраст старше 60 лет
- ECOG  $\geq 2$
- Повышение ЛДГ
- Стадия III-IV
- >1 экстранодальной зоны поражения
- Вовлечение почек/надпочечников

Кроме этого, к группе высокого риска рецидива в ЦНС относятся больные, у которых опухолевый процесс локализован экстранодально в параназальных синусах, яичках, эпидуральном пространстве, молочной железе, костном мозге. Кроме перечисленных клинических параметров, определены также биологические факторы, ассоциированные с частым поражением ЦНС. К ним относятся: перестройка гена *MYC*, «double-expressor», «double/triple-hit» лимфомы.

Во всех случаях высокого риска поражения ЦНС перед началом системной терапии необходимо МРТ исследование головного мозга, при отсутствии паренхиматозного поражения – выполнение диагностической люмбальной пункции с цитологическим и цитофлуориметрическим исследованием ликвора. В дальнейшем программа терапии этой категории больных должна предусматривать профилактические лечебные мероприятия, направленные на предотвращение рецидива в ЦНС (см. раздел «Лечение»).

Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используются международный прогностический индекс IPI (для всей популяции больных – табл. 2) и скорректированный по возрасту aIPI (для больных моложе 60 лет – табл. 3), которые 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 прогностических конструкций.

## Международный прогностический индекс (IPI)

| Категория риска       | Кол-во факторов риска* | Ожидаемая 3-летняя общая выживаемость, % |
|-----------------------|------------------------|--|
| Низкий                | 0-1                    | 91% (89-94)                              |
| Низкий промежуточный  | 2                      | 81% (73–86)                              |
| Высокий промежуточный | 3                      | 65% (58–73)                              |
| Высокий               | 4-5                    | 59% (49–69)                              |

**\*Факторы риска:**

- Возраст старше 60 лет
- ECOG  $\geq 2$
- Повышение ЛДГ
- Стадия III-IV
- >1 экстранодальной зоны поражения

Таблица 3

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

| Категория риска       | Кол-во факторов риска* | Ожидаемая 3-летняя общая выживаемость, % |
|-----------------------|------------------------|--|
| Низкий                | 0                      | 98% (96–100)                             |
| Низкий промежуточный  | 1                      | 92% (87–95)                              |
| Высокий промежуточный | 2                      | 75% (66–82)                              |
| Высокий               | 3                      |  |

**\*Факторы риска:**

- ECOG  $\geq 2$
- Повышение ЛДГ
- Стадия III-IV

**Лечение****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 (13 мг), цитарабина (20 мг), дексаметазона (4 мг) и 2 системных введения высоких доз метотрексата (1,5-3 г/м<sup>2</sup>). Выбор дозы метотрексата для внутривенной инфузии определяется возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и состояний, выделительной функцией почек. Для снижения токсичности рекомендуется ограничиться 4-часовой длительностью инфузии метотрексата. Профилактика поражения ЦНС выполняется на ранних этапах программного лечения, при необходимости – с поддержкой колониестимулирующими факторами (по одному интратекальному введению в 1-й день циклов 1-4, метотрексат в высоких дозах назначается на 15-й день 1 или 2-ого циклов и после завершения последнего цикла лечения). В ряде случаев, при тяжелом соматическом состоянии больного, наличии значимого плеврита/асцита возможно использование системного метотрексата в конце лекарственного лечения (2 введения препарата с перерывом в 15 дней).

У больных с высокой опухолевой нагрузкой лечение желательно начинать с предфазы (преднизолон 100 мг внутрь 5-7 дней) на фоне инфузионной терапии (2-3 литра в сутки) и приема аллопуринола для предотвращения синдрома лизиса опухоли (см. раздел «Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли»). Для профилактики фебрильной нейтропении у пожилых больных и при использовании интенсивных режимов необходимо назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

Все режимы терапии, начиная с первого курса, должны проводиться с ритуксимабом во внутривенной или подкожной форме. 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/м<sup>2</sup> внутривенно, во втором и/или последующих циклах терапии ритуксимаб вводится подкожно в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела.

### **Локальные (I-II) стадии**

Стандартом лечения локальных стадий ДВКЛ является 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21. При достижении полного метаболического ответа после окончания лекарственного этапа больным с исходно массивными опухолевыми поражениями (bulky) и/или локальными экстранодальными очагами (IE-IIЕ) с целью консолидации ремиссии рекомендуется лучевая терапия (ЛТ) РОД 2 Гр, СОД 30-36 Гр. При выборе поперечных размеров полей облучения средостения, брюшной полости, малого таза необходимо ориентироваться на размеры опухоли, зафиксированные после иммунохимиотерапии. Отказ от лучевой терапии при локальных стадиях может быть обоснованным в случае подтверждения ПЭТ-негативной ремиссии после 2-

3 циклов R-CHOP. Облучение мошонки выполняется всем больным с исходным вовлечением яичка после завершения лекарственного этапа.

При достижении частичной ПЭТ-позитивной ремиссии суммарная очаговая доза ЛТ увеличивается до 36-40 Гр. В ряде случаев (молодые больные, <70% сокращение объема опухоли, сохранение высокой интенсивности накопления радиофармпрепарата, соответствующее 5 баллам по шкале Deauville) целесообразнее в качестве консолидации рассматривать высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК).

### **Распространенные III-IV стадии**

Стандарта лечения пациентов с распространенными стадиями ДВКЛ нет. Чаще всего у этой категории больных применяется режим R-CHOP (6-8 циклов), однако результаты его в целом остаются неудовлетворительными. Согласно данным рандомизированных исследований, статистически значимого преимущества более интенсивных режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP-14 над стандартной схемой R-CHOP-21 не получено. Немецкая группа по изучению лимфом представила обнадеживающие результаты при лечении молодых больных по программе R-CHOP-14 (2-летняя бессобытийная выживаемость 71%, общая выживаемость [ОВ] – 85%), однако прямого сравнения со схемой R-CHOP проведено не было.

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 меньшей эффективностью тех же режимов и высокой их токсичностью. Тем не менее, многокомпонентные интенсифицированные программы (R-Hyper-CVAD, R-BFM-NHL 90) можно рекомендовать подросткам и молодым взрослым с высоким риском раннего прогрессирования, а также больным с «агрессивной В-клеточной лимфомой». Лечение должно осуществляться в соответствии с требованиями к проведению интенсифицированных блоковых режимов, описанных в разделе, посвященном лимфоме Беркитта.

У **подростков** используются протоколы лечения В-зрелоклеточных лимфом, аналогичные таковым при лимфоме Беркитта, с обязательной профилактикой нейтролейкемии и в комбинации с ритуксимабом (BFM 1990, 1995, В-НХЛ 2004 маб). ЛТ и поддерживающая терапия не используются.

**Пожилым** больным ДВКЛ рекомендуется проведение 6-8 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 или 6 циклов R-CHOP-14. Важно помнить, что данные по фармакокинетике ритуксимаба свидетельствуют о необходимости повышения его дозы до 500 мг/м<sup>2</sup> 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 иммунотерапии, например, R-miniCHOP. При наличии серьезной кардиальной патологии независимо от возраста (снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50%) должны использоваться режимы, не содержащие доксорубицин – R-CEPP, R-CEOP, R-GCVP.

**Консолидация.** ВДХТ с аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии всем больным ДВКЛ не проводится. Четыре крупных международных клинических исследований сравнивали эффективность стандартной химиотерапии (R-ХТ) против R-ХТ с последующей ВДХТ и аутоТГСК. В двух протоколах (U. Vitolo и соавт., 2012; P.J. Stiff и соавт., 2013) доказано преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании интенсивных режимов, но без значимого влияния на общие сроки жизни больных; в двух других исследованиях (N. Schmitz и соавт., 2012; S. Le Gouill и соавт., 2011) разницы по отдаленным результатам лечения в зависимости от интенсивности программы лечения не получено. Тем не менее, выполнение ВДХТ с аутоТГСК может быть целесообразным в рамках исследовательских протоколов в группе молодых взрослых с агрессивными В-клеточными лимфомами с высоким риском раннего прогрессирования (IPI >3), при отсутствии полного метаболического эффекта после индукционного режима.

Поддерживающая терапия ритуксимабом при ДВКЛ **не проводится.**

### **Лечение рецидивов и резистентных форм**

Перед проведением терапии рецидива желательно выполнение повторной биопсии.

Терапией выбора у молодых больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВКЛ без выраженной коморбидности являются схемы 2 линии с последующей ВДХТ и аутоТГСК. 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). В крупном рандомизированном исследовании показано, что при GCB подварианте ДВКЛ схема R-DHAP имеет существенные преимущества по сравнению со схемой R-ICE. Ритуксимаб должен применяться с любым из этих режимов в том случае, если рецидив был диагностирован 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 или метрoномная схема PEPC.

Если рецидив заболевания возник вне зоны лучевого воздействия, то возможно в качестве консолидации после эффективной лекарственной терапии облучение вовлеченных зон в дозе 40-44 Гр.

Тактика лечение рецидивов ДВКЛ после аутоТГСК должна 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 ВДХТ с аутоТГСК, может быть включение в клинические исследования. У молодых больных с хорошим соматическим статусом можно рассматривать возможность выполнения аллогенной трансплантации костного мозга.

### **Оценка эффекта, последующее наблюдение**

Оценка противоопухолевого эффекта должна проводиться в середине курса лечения (после 3-4 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 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 каждые 6 месяцев, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания выполнение КТ при контрольном обследовании не является обязательным.

### **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. Примерно у трети больных наблюдается вовлечение других экстранодальных органов за пределами средостения (почек, надпочечников, поджелудочной железы, яичников).

В качестве первого метода противоопухолевого воздействия могут использоваться различные режимы иммунотерапии: R-CHOP, MACOP-B+R, DA-EPOCH-R. Хотя преимущества одной схемы над другой в рамках рандомизированных исследований не



показано, более интенсивные программы (DA-EPOCH-R) демонстрируют большую эффективность в сравнении со стандартной схемой R-CHOP. 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 ПЭТ/КТ. В то же время, при ПМВКЛ отмечается большое число «ложно-положительных» 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, идентифицирующим больных с низким (шкала 1-3 по Deauville) и высоким риском (шкала 4-5 по Deauville): 5-летняя ВБП 99% и 68% ( $P < 0.0001$ ), а ОВ 100% и 83% ( $P = 0.0003$ ) соответственно.

Целесообразность облучения средостения является, пожалуй, наиболее обсуждаемым аспектом при ПМВКЛ. На одной чаше весов - увеличение риска вторых опухолей и кардиопульмональных осложнений, на другой - крайне неблагоприятный прогноз в случае развития рецидива заболевания. Исторически наилучшие результаты при ПМВКЛ были получены в случае применения химиолучевого лечения: в 2-х ретроспективных исследованиях показано улучшение бессобытийной и общей выживаемости при добавлении лучевой терапии. Однако в литературе немало данных о безболезненной для больных возможности избежать облучения при ПЭТ-негативных ситуациях. Тем не менее, учитывая крайне неблагоприятный прогноз на долгосрочную выживаемость у больных с рецидивами ПМВКЛ, преимуществ от применения лучевой терапии значительно больше. Отказаться от облучения можно только в тех ситуациях, когда у больных отсутствует остаточная опухоль в средостении (ПЭТ-/КТ-).

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

### **Схемы лекарственного лечения**

#### ***Схемы 1 линии терапии неходжкинских лимфом***

##### **Монотерапия ритуксимабом**

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

##### **R-CHOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
  - или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-CVP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **RB**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-miniCHOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-CEPP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид 70 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-CEOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **CMED**

- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

#### **R-CHOEP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-CNOP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

#### **R-FC**

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

- 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
  - Циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-FND**

- Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
  - Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5
- Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-FCM**

- Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
  - Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Лечение возобновляется на 29 день

#### **R-BAC**

- Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2
  - Цитарабин 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2, 3
- Лечение возобновляется на 29 день

#### **Ri-BVD**

- Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-2
  - Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11
  - Дексаметазон 40 мг в/в, день 2
- Лечение возобновляется на 29 день

**VR-CAP**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> п/к, дни 1, 4, 8, 11
- Доксорибуцин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь или в/в, дни 1-5  
Лечение возобновляется на 22 день

**R-MACOP-B**

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорибуцин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0, все циклы курса  
или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0
- Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорибуцин 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 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, доксорибуцина 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  $3 \text{ г}/\text{м}^2$  (у больных старше 60 лет –  $1 \text{ г}/\text{м}^2$ ) 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/м<sup>2</sup> 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-CHOP/R-DHAP**

- Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
  - Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-DHAP)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 или
    - 1400 мг п/к, день 1
  - Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в постоянная инфузия за 24 часа (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на оксалиплатин 120 мг/м<sup>2</sup> за 6 часов)
  - Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, день 2 (всего 2 введения)
  - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

#### **R-MaxiCHOP/R-HAD**

- Циклы 1, 3, 5, (R-MaxiCHOP)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Доксорубицин 75 мг/м<sup>2</sup> 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 (R-HAD)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1 или

- 1400 мг п/к, день 1
- Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup> (у больных старше 60 лет – 2 г/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6-8 курсов терапии

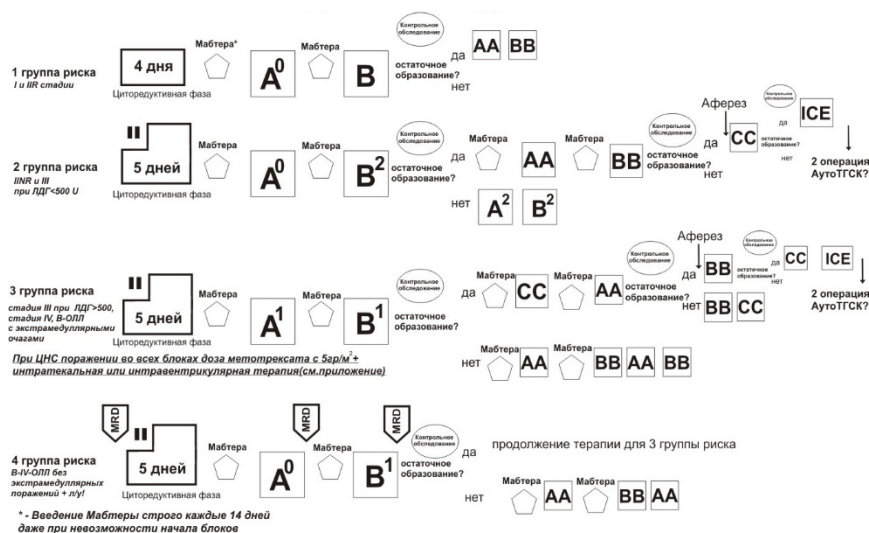
### R-CHOP/R-HAD

- Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
    - или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
  - Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Этопозид 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
  - Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-HAD)
  - Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
    - или
    - 1400 мг п/к, день 1
  - Цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup> (при концентрации креатинина в сыворотке более 150 мкмоль/л и у больных старше 60 лет – 2000 мг/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
  - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6-8 курсов терапии

### NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:





- Профаза
  - Дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> 1-2 дни, 10 мг/м<sup>2</sup> 3-5 дни
  - Циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-2
  - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок A0/A1
  - Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1-5
  - Ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
  - Метотрексат 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (24-часовая инфузия) в блоке A1
  - Цитарабин 150 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
  - Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 4-5
  - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок B1/B2
  - Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1-5
  - Циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
  - Метотрексат 1000 мг/м<sup>2</sup> или 2000 мг/м<sup>2</sup> в блоке B2, в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
  - Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 4-5
  - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок AA
  - Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1-5
  - Ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
  - Метотрексат 5 г/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
  - Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1
  - Цитарабин 150 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
  - Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 4-5
  - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок BB
  - Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1-5
  - Циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
  - Метотрексат 5 г/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
  - Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1
  - Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 4-5
  - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок CC
  - Дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1-5
  - Виндезин 3 мг/м<sup>2</sup> (не более 5 мг) в/в, день 1
  - Цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)

- Этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 3-5
- Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 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 и при необходимости в день 0 блока ICE)
- ICE
  - Этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 3-5
  - Ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-часовая инфузия, день 1-5 + месна
  - Карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- При наличии поражения ЦНС пациенты получают по 2 люмбальных пункции на блоке или интравентрикулярные введения в резервуар Оммаля

### 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/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1
  - Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в COPADM #2)
  - Метотрексат 3 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 часов, в группе высоко риска 8 г/м<sup>2</sup> в течение 4 часов, день 1
  - Лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
  - Доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 2
  - Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> (1000 мг/м<sup>2</sup> в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
  - Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
  - Доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 2
  - Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)

- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1-6
- CYM
  - Метотрексат 3 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 часов, день 1
  - Лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
  - Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup>/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/м<sup>2</sup> непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина, 20<sup>00</sup>-8<sup>00</sup>), дни 1-5
  - Цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> в/в (в течение 3 часов, 8<sup>00</sup>-11<sup>00</sup>), дни 2-5
  - Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 2-5 (14<sup>00</sup>-16<sup>00</sup>)
- m1
  - Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1
  - Метотрексат 3 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 часов (в группе высокого риска 8 г/м<sup>2</sup> в течение 4 часов), день 1
  - Лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
  - Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
  - Доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 2
  - Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-3
  - Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup>/сут. непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1-5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1,5 × 10<sup>9</sup>/л и уровня тромбоцитов > 100 × 10<sup>9</sup>/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/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
  - Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
- Блок А
  - Ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
  - Метотрексат 1,5 г/м<sup>2</sup> в/в (в течение 12 часов), день 1
  - Винкристин 2 мг в/в, день 1
  - Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 3
  - Цитарабин 150 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
  - Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 4-5

- Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5
- Блок С
  - Метотрексат 1,5 г/м<sup>2</sup> в/в (в течение 12 часов), день 1
  - Винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
  - Этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 3-5
  - Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1-5

Профилактику нейтролейкемии 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/м<sup>2</sup> в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения) в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

***Схемы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом у пациентов, кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК***

#### **IGEV**

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 5

#### **GIDOX**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, день 2

#### **ESHAP**

- Этопозид 40 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 5

**MINE**

- Ифосфамид 1330 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Этопозид 65 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

**IVAM**

- Ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 5

**ICE**

- Вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5000 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2

**BeGEV**

- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1 и 4
  - Винорельбин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2 и 3
  - Преднизолон 100 мг в день, дни 1-4
  - Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов
- Лечение возобновляется на 22-29 день
- Всего 4 цикла

**VBR**

- Ритуксимаб
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
    - или
    - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
  - Бортезомиб 1,6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22
  - Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2
- Лечение возобновляется на 29 день
- Всего 5 курсов

**GEM-P**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15
  - Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 15
  - Метилпреднизолон 1000 мг 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/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
  - Метотрексат 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Дексаметазон 40 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1-4
- Лечение возобновляется на 29 день

**Схемы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом у пациентов, не кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК****GDP**

- Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

**GemOx**

- Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 120 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

**ViGePP**

- Винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-15

**CEM**

- Ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> в/м, дни 1, 8, 21, 23

**DEXA-BEAM**

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

**miniBEAM**

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

**БАЕМ**

- Ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> 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 1<sup>st</sup> 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.
  50. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E et al. Rituximab dose-dense chemotherapy followed by intensified high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC+ASCT) significantly reduces the risk of progression compared to standard rituximab dose-dense chemotherapy as first line treatment in young patients with high-risk (aa-IPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): final results of phase III randomized trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2012; 120
  51. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 1681–1690
  52. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with

- aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002–1). *Lancet Oncol* 2012; 13: 1250–1259
53. Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (RHDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 8003