

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
диффузной В-крупноклеточной лимфомы взрослых**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молоствова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Поспелова Г.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

ОГЛАВЛЕНИЕ.

Методология	5
Диагностика	
Критерии установления диагноза	7
Обследование, стадирование	8
Лечение	
Первая линия терапии в группе низкого и низкого/промежуточного риска	16
Первая линия, промежуточный/высокий или высокий риск	17
Подростки и молодые взрослые	17
Больные 30-60 лет	17
Больные старше 60 лет	17
Лечение рецидивов и резистентных форм	18
Оценка эффекта, последующее наблюдение	19
Лечение отдельных вариантов ДВККЛ	
Лечение первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы	19
Лечение ДВККЛ с поражением яичка	20
Приложение. Схемы терапии	21

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градация
А	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
В	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
С	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
Д	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

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

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

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

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

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

ДВККЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Ki-67 экспрессируется в широком диапазоне: 40-90%, в отдельных наблюдениях превышает 90%. При наличии технической возможности в алгоритм диагностики может включаться генетическое исследование с определением наличия перестройки генов MYC (до 10% случаев), BCL-6 (до 30% случаев), t(14;18)(q32;q21).

С помощью иммуногистохимического исследования могут быть выделены подгруппы (GCB и non-GCB тип), коррелирующие с профилем экспрессии генов (GER). Для этого, в частности, используются антитела к CD10, BCL-6, MUM.1, FOXP1.

2. Обследование, стадирование

Диагноз опухоли устанавливается на основании морфологического исследования биопсийного или операционного материала¹. Морфологическое

¹ У больных с «лейкемическими» формами лимфопролиферативных болезней (острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, лейкемическая фаза лимфомы Беркитта)

исследование проводится с помощью цитологических, гистологических и иммуногистохимических методов. Отдельные случаи нуждаются в проведении молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор»-) биопсии. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала.

Протокол морфологического исследования должен содержать

1. Макроскопическое описание материала, присланного для исследования; при исследовании готовых блоков и микропрепаратов в протоколе должны быть указаны количество и идентификационные номера всех изучаемых объектов.
2. Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный, фолликулярный и т.п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов.
3. Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител, их клонов и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях на TdT, bcl-6, cyclin D1; цитоплазмы - в реакциях на CD79a, цитотоксические молекулы; цитоплазмы или мембраны - в реакциях на CD3, цепи иммуноглобулинов; мембраны – в реакциях на CD20, CD10 и т.д.). Представление

результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.

4. Диагностическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей классификацией ВОЗ.

Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально.

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

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или подозрительных на бластные клетки в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнение иммунофенотипирования методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитофлуориметрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов.

При определении стадии опухолевого процесса может потребоваться биопсия других очагов поражения, если нельзя исключить их опухолевую природу другими способами.

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или очагов, расположенных экстранодально. Также повторная биопсия показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии.

Повторно аспирация и трепанобиопсия костного мозга выполняются для плановой оценки результатов лечения и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки. Аспират костного мозга может

быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений гемопоэза. У больных с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно. Если у пациента с исходным поражением костного мозга при повторной биопсии не обнаружены ни опухолевая инфильтрация, ни изменения «архитектуры» костного мозга, это означает, что повторный биоптат был взят из зоны вне поражения и необходима еще одна биопсия.

Распространенность процесса.

Определение стадии у больных лимфомами (за исключением указанных особо) осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold (табл. 1).

Формулирование диагноза

При формулировании диагноза необходимо указать:

- название болезни в соответствии с морфологической классификацией ВОЗ 2008 г., вариант заболевания при его наличии (морфологический или цитологический вариант, тип и т.д.)²;
- стадию заболевания с учетом В-симптомов и других факторов риска, с указанием всех зон поражения. При поражении парных органов указывается, какой из них поражен;
- Группу риска и/или прогностическую группу с указанием используемого прогностического индекса (IPI, FLIPI и т.д. – см. разделы, посвященные соответствующему заболеванию)
- Осложнения, обусловленные заболеванием

Стадирование ДВККЛ проводится в соответствии с классификацией Ann Arbor.

² Указание на редко диагностируемые первичные экстранодальные варианты, нетипичные иммунофенотипические и молекулярные варианты, обуславливающие изменение терапевтической стратегии, также могут быть включены в диагноз

Таблица 1

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение одной лимфатической зоны или структуры³ • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение двух или более⁴ лимфатических зон по одну сторону диафрагмы • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы⁵ • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга
Для всех стадий	
A	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие признаков B-стадии
B ⁶	Один или более из следующих симптомов:

³ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки

⁴ При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (например, стадия II₄)

⁵ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов

⁶ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации

	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°С не менее трех дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев
Е	<ul style="list-style-type: none"> • Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях)
S	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение селезенки (при I-III стадиях)
X	<ul style="list-style-type: none"> • Массивное (bulky) опухолевое поражение –очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс⁷ более 1/3

План обследования больного

- Клиническое обследование
 - Сбор анамнеза (в т. ч. семейного)
 - Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта
 - Определение наличия В-симптомов
 - Определение статуса по ECOG:
 0. Полностью активен, способен переносить нагрузки в том же объеме, что и до начала заболевания
 1. Ограничен в выполнении интенсивных физических нагрузок, но свободно передвигается и может выполнять легкую или сидячую работу – легкую работу по дому, работу в офисе
 2. Свободно передвигается и в состоянии себя обслуживать, но не может выполнять какую-либо работу. Проводит в постели меньше половины светлого времени суток
 3. Возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток.
 4. Не в состоянии себя обслуживать. Прикован к постели или креслу.

⁷ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах

- Лабораторные методы исследования
 - Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов
 - Общий анализ мочи
 - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)
 - Коагулограмма
 - Электрофорез белков сыворотки крови
 - Определение группы крови, резус-фактора
 - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ
 - У женщин детородного возраста – тест на беременность
- Методы лучевой диагностики
 - Рентгенография органов грудной клетки (при невозможности выполнения КТ – в двух проекциях)
 - КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.
 - УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения
- Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга
- ЭКГ и Эхо-КГ
- Эндоскопическое исследование желудка

При наличии показаний также могут выполняться:

- Лабораторные методы исследования
 - Исследование β -2 микроглобулина
 - Прямая проба Кумбса
- Методы лучевой диагностики
 - Рентгенография костей скелета, скintiграфия костей скелета
 - КТ или МРТ головного мозга
 - ПЭТ

Так как химиотерапия и облучение области таза могут привести к необратимой стерильности пациента, со всеми больными детородного возраста обоих полов целесообразно обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ткани яичника перед началом терапии.

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

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

Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования используются международный прогностический индекс IPI (для всей популяции больных) и скорректированный по возрасту международный прогностический индекс $aaIPI$ (для больных ≤ 60 лет).

Международный прогностический индекс (IPI):

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

Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту ($aaIPI$)

- Стадия III-IV 0 факторов – низкий риск
- Повышение ЛДГ 1 фактор –
низкий/промежуточный риск
- $ECOG \geq 2$ 2 фактора –
высокий/промежуточный риск
- 3 фактора – высокий риск

Лечение

Выбор тактике лечения больных ДВККЛ основываться на возрасте и соматическом статусе пациентов, а также на индивидуальном риске рецидива, определяемым определяемого в соответствии с критериями IPI.

Всем больным с высоким риском вовлечения ЦНС должна проводиться профилактика, которая включает 4 интратекальных введения препаратов (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг) и 2 введения метотрексата в/в в дозе 1,5-3 г/м².

Поддерживающая терапия больным ДВККЛ не проводится.

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

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

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

При достижении полной ремиссии по окончании иммунохимиотерапии больным ДВККЛ с исходно массивными опухолевыми поражениями и с исходными экстранодальными очагами можно рекомендовать лучевую терапию с целью консолидации РОД 2 Гр (иногда 1,5-1,8 Гр), СОД 30-36 Гр [II, B]. При достижении частичной ремиссии суммарная очаговая доза ЛТ увеличивается до 36-40 Гр. Объём лучевой терапии – зоны исходного массивного или экстранодального поражения и/или остаточные лимфатические узлы. При выборе поперечных размеров полей облучения

средостения, брюшной полости, малого таза необходимо ориентироваться на размеры опухоли, зафиксированные после иммунохимиотерапии.

2. Первая линия, промежуточный/высокий или высокий риск

Выбор лечения больных распространенными стадиями (группа высокого риска) определяется индивидуально. Ведущими критериями являются возраст и общее состояние пациента. Результаты лечения детей и подростков с распространенными стадиями ДВККЛ, получавших интенсифицированную блоковую терапию, значительно превосходят эффективность стандартной схемы R-СНОР. Однако попытки простого использования детских протоколов столкнулись с их высокой токсичностью у взрослых. В связи с этим, предлагается условное разделение больных на две группы: подростки и молодые взрослые до 30 лет и пациенты в возрасте 30-60 лет.

а. Подростки и молодые взрослые

Подросткам и молодым взрослым с $IPI \geq 3$ можно рекомендовать проведение интенсифицированной блоковой терапии, например режимы R-Hyper-CVAD или R-BFM-NHL 90 [III, C]. Лечение должно осуществляться в соответствии с требованиями к проведению интенсифицированных блоковых режимов, описанных в разделе, посвященном лимфоме Беркитта.

б. Больные 30-60 лет

Чаще всего у этой популяции больных применяется режим R-СНОР. Однако результаты его остаются неудовлетворительными. К альтернативным эффективным режимам можно отнести DA-EPOCH-R, R-СНОР-14, R-СНОЕР. Перечисленные режимы улучшают результаты лечения больных в сравнении с историческим контролем [III, C].

с. Больные старше 60 лет

Пожилым больным рекомендуется проведение 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР-21 или R-СНОР-14 [I, A]. В крупном международном многоцентровом исследовании RICOVER было показано,

что у пожилых больных старше 60 лет 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР-14 является наиболее эффективной и вполне переносимой программой лечения. Важно помнить, что данные по фармакокинетике ритуксимаба свидетельствуют о необходимости проведения полного курса лечения препаратом – 8 инфузий в дозе 375 мг/м². Таким образом, после проведения 6 циклов R-СНОР-14 необходимы 2 дополнительных введения ритуксимаба.

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

3. Лечение рецидивов и резистентных форм

Терапией выбора у молодых больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВККЛ 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 – DNAP, ESNAP, ICE, GDP, GemOx, MINE, GDP 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-miniBEAM, R-GemOx, R-B, R-СЕРР или метрономная схема PEPC.

Лечение рецидивов ДВККЛ после аутоТГСК должно определяться индивидуально в зависимости от ранее полученных противоопухолевых режимов и общего состояния больного. Предпочтительными для них, а также для больных, которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, может быть включение в клинические исследования.

4. Оценка эффекта, последующее наблюдение

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

Лечение отдельных вариантов ДВККЛ

1. Лечение первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

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

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

Оптимальные лечебные подходы для этой группы больных до настоящего времени не определены. В качестве первого метода лекарственного противоопухолевого воздействия могут использоваться режимы R-СНОР, R-МАСОР-В, DA-ЕРОСН-R. При обнаружении ПЭТ-позитивной резидуальной опухоли показана лучевая терапия. Вопрос о необходимости лучевой терапии у ПЭТ-негативных больных с остаточным объемным образованием в средостении остается открытым.

2. Лечение ДВКЛ с поражением яичка

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

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

Приложение.

Схемы терапии

R-CHOP

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

Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Бендамустин 90 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Доксорубицин 25 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CEPP

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 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
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 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-FND

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 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
- 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 1
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 2, 3
- Цитарабин 800 мг/м² в/в кап., дни 2, 3, 4

Лечение возобновляется на 29 день

VBR

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего курса
- 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

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-СНОЕР

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., день 0
- 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-МАСОР-В

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

DA-R-ЕРОСН

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в, день 0
- Этопозид 50 мг/м²/сут. в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин 10 мг/м²/сут. в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м²/сут. в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфан 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1-5

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубицина 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%*

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

- Карбоплатин $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1
- Этопозид $67 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, дни 1-3
- Ифосфамид $1,2 \text{ г}/\text{м}^2$ в/в, дни 1-3
- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-3

Лечение возобновляется на 22 день

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

- Метотрексат $2 \text{ г}/\text{м}^2$ в/в кап. 6 часов, день 1
- Ифосфамид $1,5 \text{ г}/\text{м}^2$ в/в кап., дни 2-4
- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/ м^2 в/в кап., дни 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
- Этопозид $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в кап., дни 2-4
- Дексаметазон 40 мг в/в кап., дни 2-4

Каждый очередной курс после восстановления уровня нейтрофилов

Блочные режимы лечения

CODOX-M/IVAC

- CODOX-M (циклы 1, 3)
 - Циклофосфамид 800 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
 - Доксорубин 40 мг/м² в/в, день 1
 - Циклофосфамид 200 мг/м²/сут. в/в, дни 2-5
 - Цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3
 - Метотрексат 300 мг/м² в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м² в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м² в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м² 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 × 10⁹/л
- IVAC (циклы 2, 4)
 - Этопозид 60 мг/м² (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5
 - Ифосфамид 1,5 г/м² (у больных старше 65 лет – 1 г/м²) в/в, дни 1-5
 - Цитарабин 2 г/м² (у больных старше 65 лет – 1 г/м²) 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 × 10⁹/л

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1 × 10⁹/л и уровня тромбоцитов > 75 × 10⁹/л без поддержки Г-КСФ

R-HyperCVAD/R-НМА

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
 - Циклофосфамид 300 мг/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
 - Доксорубин 50 мг/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 (НМА)
 - Метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1
 - Цитарабин 3 г/м^2 (у больных старше 60 лет – 1 г/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^2 в/в, дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

R-MaxiCHOP/R-HD-AraC

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

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска:
 - **V – A – B**
 - Группа промежуточного риска или высокого риска:
 - **V – AA – BB**
 - ↓ *Рестадирирование*
 - • *ПР*
 - **AA – BB** (**– AA – BB** – у больных высокого риска)
 - • *Неполный ответ*
 - **CC**
 - ↓ *Рестадирирование 2*
 - • *ПР или отсутствие опухолевой ткани по данным повторной биопсии*
 - **AA – BB – CC**
 - • *Опухолевая ткань по данным повторной биопсии*
 - **Аутологичная ТГСК**
- Профаза (V)
 - Преднизолон 30 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок А
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

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

- Преднизолон 10 мг интратекально, день 5
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в 6-8 часов, день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков)

LMB

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

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

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

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

ЛБ-М-04

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

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

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

Ритуксимаб 375 мг/м² вводят в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

Схемы для лечения рецидивов лимфом:

Для больных-кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК

IGEV

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

ДНАР

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

ESHAP

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

MINE

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

IVAM

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

ICE

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

GEM-P

- Гемцитабин 1 г/м^2 в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м^2 в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

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

- L-аспарагиназа 6000 МЕ/м^2 в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
- Метотрексат 3 г/м^2 в/в кап., день 1
- Дексаметазон 40 мг/м^2 в/в кап., дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

Для больных-не кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК

GDP

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

GemOx

- Гемцитабин 1 г/м^2 в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 100 мг/м^2 в/в кап., день 1

ViGePP

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

СЕМ

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

ДЕХА-ВЕАМ

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

miniBEAM

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