

Агрессивные нефолликулярные лимфомы - диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов *c-MYC* и *BCL2/BCL6*, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и

проблем, связанных со здоровьем:

C83.3, C83.7, C83.8, C83.9, C85.7, C85.2, C91.8

Возрастная группа:

Взрослые, дети

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»

Председатель ассоциации НГО, д.м.н., проф.

Е.Н. Паровичникова

- Российское общество онкогематологов

Председатель РООГ, академик РАН, д.м.н., проф.

И.В. Поддубная

- Ассоциация онкологов России

Президент АОР, академик РАН, д.м.н., проф.

А.Д. Каприн

- Национальное общество детских гематологов и онкологов

Президент РОО НОДГО, д.м.н., проф.

С.Р. Варфоломеева

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	13
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..	17
2.1 Жалобы и анамнез	18
2.2 Физикальное обследование.....	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования	19
2.4 Инструментальные диагностические исследования	23
2.5 Иные диагностические исследования.....	26
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	31
3.1 Первая линия терапии ДВКЛ у взрослых пациентов.....	32
3.2 Первая линия терапии первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфомы	44
3.3 Лечение первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС).....	47
3.4 Первая линия терапии ДВКЛ у детей и подростков до 18 лет	51

3.5 Лечение лимфомы Беркитта	51
3.6 Лечение рецидивов агрессивных нефоликулярных В-клеточных лимфом	55
3.7 Особенности ведения беременных пациенток	62
3.8 Особенности ведения ВИЧ-инфицированных пациентов	64
3.9 Оценка ответа на лечение	64
3.10 Сопутствующая и сопроводительная терапия	64
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	69
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	70
6. Организация оказания медицинской помощи	73
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	76
7.1 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика агрессивных нефоликулярных В-клеточных лимфом	76
7.3 Стадирование агрессивных нефоликулярных В-клеточных лимфом	76
7.4 Определение групп риска ДВКЛ, ПМВКЛ, ЛБ у взрослых пациентов Ошибка! Закладка не определена.	
7.5 Определение групп риска ДВКЛ, ПМВКЛ, ЛБ у пациентов моложе 18 лет..... Ошибка! Закладка не определена.	
7.6 Оценка ответа на лечение при лимфомах	77
7.7 Лучевая терапия при ДВКЛ. Общие принципы.....	80
7.8. Инфузионная терапия у пациентов с агрессивными лимфомами.....	83
7.9 Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга	84
7.10 Обеспечение сосудистого доступа	84
7.11. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.....	84
Критерии оценки качества медицинской помощи	85

Список литературы.....	87
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	122
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	127
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	130
Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ДВКЛ	130
Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии	156
Приложение А3.3. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток ...	156
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	160
Приложение В. Информация для пациента	163
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	164
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).....	164
Приложение Г2. Шкала оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ/КТ... Ошибка! Закладка не определена.	
Приложение Г3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию	Ошибка! Закладка не определена.

Список сокращений

EBV - вирус Эпштейна-Барр

MALT — мукозассоциированная лимфома

Mtx/AraC/Pred — интратекальное введение метотрексата**, цитарабина** и преднизолона**

FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

ВБП — выживаемость без прогрессирования

ВДХТ с аутоТГСК — высокодозная химиотерапия с последующей трансфузией гемопозитических клеток аутологичных

ВКЛ — В-клеточная крупноклеточная лимфома

ГКС - глюкокортикоиды

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ДВКЛ –диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

ИГХ — иммуногистохимия

ИФТ — иммунофенотипирование методом проточной цитофлуориметрии

КМ — костный мозг

КТ — компьютерная томография

ЛБ — лимфома Беркитта

ЛДГ– лактатдегидрогеназа

ЛТ — лучевая терапия

МНО — международное нормализованное отношение

МПИ — международный прогностический индекс

МРТ — магнитно-резонансная томография

НХЛ — неходжкинские лимфомы

ОВ — общая выживаемость

ПЛЦНС — первичная лимфома центральной нервной системы

ПМВКЛ — первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома

ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РД — разовая доза

СД — суммарная доза

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЦНС — центральная нервная система

ЭКГ — электрокардиография

Эхо-КГ — эхокардиография

18F-ФДГ - Флудезоксиглюкоза [18F]

** — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

— препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

ECOG — оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) — см. приложение Г1.

В-симптомы — неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) объединяет гетерогенную группу лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные лимфоидные В-клетки, которые характеризуются выраженным атипизмом и полиморфизмом, наличием крупного ядра, в два и более раз превышающим размер ядра малого лимфоцита или равным и превышающим размер ядра макрофага. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но могут располагаться среди неопухолевых В-лимфоцитов, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или формировать очаговые скопления [1]. В зависимости от клинических проявлений, морфологических и молекулярных признаков выделяют различные типы крупноклеточных В-клеточных лимфом (см. раздел классификация).

Double - Expressor lymphoma (DEL) – вариант ДВКЛ с коэкспрессией белков с-МYC и BCL2 при отсутствии сочетанной перестройки кодирующих их генов. В

классификации ВОЗ 2017 г. DEL осталась в рамках ДВКЛ, неспецифицированной (NOS) в силу крайней гетерогенности иммуноморфологических и молекулярно-генетических характеристик.

Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) — особый вариант ДВКЛ с вовлечением в дебюте передне-верхнего средостения, с возможным распространением на окружающие органы и ткани [2, 3]. Определение ПМВКЛ как самостоятельного варианта ДВКЛ основывалось в первую очередь на клинических данных, однако дальнейшие исследования секвенирование экзона и оценка профиля экспрессии генов, полностью подтвердили обоснованность этого выделения.

Медиастинальная лимфома «серой» зоны (МЛСЗ) (ранее В-клеточная лимфома неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между ДВКЛ и классической лимфомой Ходжкина) впервые была описана в 1998 г., в дальнейшем была выделена в отдельную нозологическую форму в классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани ВОЗ 2008 г.

Лимфома Беркитта (ЛБ) — высоко агрессивная лимфома из иммунологически зрелых В-клеток герминального центра с перестройкой гена *c-MYC*. Клинически характеризуется крайне агрессивным течением и преимущественно экстранодальной локализацией.

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (DHL) с перестройкой генов *c-MYC* и/или *BCL2/BCL6* –гетерогенная группа агрессивных В-клеточных лимфом, которые по клиническим и биологическим характеристикам не могут быть классифицированы как ДВКЛ или ЛБ. Впервые была выделена в отдельную категорию в классификации ВОЗ 2017 г. Ранее эта нозология обозначалась как В-клеточная лимфома неклассифицируемая, промежуточная между ДВКЛ и ЛБ. В соответствии с классификацией HGBL разделяют на 2 подтипа. К первому относятся случаи с сочетанной перестройкой генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*: “double-hit” — DHL. Ко второму — случаи без перестроек вышеупомянутых генов, которые обозначаются как В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, далее неклассифицируемая (HGBL NOS).

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) - является редким и крайне агрессивным вариантом В-крупноклеточной лимфомы. В классификации ВОЗ этот вариант лимфомы выделили как отдельную нозологию в 2008 г. Диагностируется в подавляющем большинстве случаев у больных с ВИЧ-ассоциированным или

ятрогенным иммунодефицитом. Развитие ПБЛ у иммунокомпетентных больных встречается редко, имеет клинические и молекулярно-генетические особенности [4].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология ДВКЛ остается неясной. Опухоль чаще возникает *de novo*, но может также трансформироваться из менее агрессивной лимфомы (ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны или вариант нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина). Значимым фактором риска является также сопутствующий иммунодефицит, у таких пациентов значительно чаще встречается EBV-позитивная ДВКЛ.

В патогенезе ДВКЛ основными звеньями являются нарушение клеточных процессов пролиферации, созревания и дифференцировки В-лимфоцитов. Первый этап дифференцировки В-лимфоцитов (первичная перестройка генов, кодирующих синтез иммуноглобулинов) проходит в костном мозге. Клетки с «успешной перестройкой» генов иммуноглобулинов (*наивные* В-клетки) покидают костный мозг и попадают в периферические органы иммунной системы (лимфатические узлы, миндалины, селезенку, пейеровы бляшки), где происходит второй, антигензависимый этап дифференцировки В-лимфоцитов. В зародышевом центре вторичных лимфоидных фолликулов наивные В-клетки, не имеющие комплементарного антигена и не способные произвести функциональное антитело, подвергаются апоптозу. Те же В-лимфоциты, которые получили возможность синтезировать антитела после контакта с соответствующими антигенами, в зародышевом центре при участии фолликулярных дендритных клеток и Т-лимфоцитов, подвергаются ряду важнейших изменений, таких как переключение класса иммуноглобулина (IgM, IgD на IgG, IgA или IgE) и соматические гипермутации (замена одного нуклеотида в гипервариабельных регионах иммуноглобулинов). Далее В-клетки покидают вторичный лимфоидный фолликул, становясь окончательно дифференцированными плазматическими клетками или долгоживущими В-клетками памяти. Случайные неудачи в управлении этими процессами и играют решающую роль в развитии В-клеточных опухолей, в том числе ДВКЛ [5–11].

Как показали молекулярно-генетические исследования, в патогенезе ДВКЛ имеют значение многие гены, регулирующие события в зародышевых центрах, но самым изученным механизмом является перестройка гена *Bcl-6*, расположенного в локусе 3q27 и экспрессируемого исключительно В-клетками зародышевого центра. В

физиологических условиях ген *Bcl-6* связывается с определенными регулирующими последовательностями ДНК, влияет на транскрипцию других генов, участвующих в активации и терминальной дифференцировке В-лимфоцитов. При перестройке локуса 3q27 происходит блок дальнейшей дифференцировки В-клеток в плазматические клетки, что приводит к бесконтрольной пролиферации В-клеток зародышевого центра [12].

В основе патогенеза DEL лежит гиперэкспрессия белков *c-MYC* и *BCL2*.

Гиперэкспрессия *c-MYC* приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, блоку дифференцировки и репарации ДНК. Гиперэкспрессия антиапоптотического белка *BCL2* обеспечивает устойчивость к апоптозу. Наиболее частым механизмом, приводящим к гиперэкспрессии, является увеличение копий генов *c-MYC* и *BCL2*. Также возможно усиление транскрипции в результате активирующих мутаций или аномалий регулирующих их генов [13].

Очевидная схожесть патогенетических механизмов DEL и DHL привела к попытке объединить эти категории, обозначив DEL как атипичный вариант DHL. Однако множество исследований продемонстрировали, что DEL значительно более гетерогенна. Помимо аномалий двух генов большое значение имеет разнообразие молекулярных механизмов, лежащих в основе подтипов ДВКЛ (*GCB* или *ABC*). Важно отметить, что в 30% В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности (*HGBL, NOS*) также выявляется DEL [14].

Этиология ПМВКЛ в настоящее время неизвестна. Опухолевые клетки ПМВКЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, мутационным ландшафтом предполагаемых генов-драйверов, который отличен от всех вариантов ДВКЛ и имеет большое сходство с портретом классической лимфомы Ходжкина [2, 3]. В основе развития ПМВКЛ находится несколько основных патогенетических механизмов: активация путей *JAK-STAT*, *NF-κB* и нарушения регуляции иммунного ответа в микроокружении ПМВКЛ. Опухолевые клетки ПМВКЛ обладают способностью «уходить» от иммунного надзора, осуществляемого клетками тимического микроокружения, накапливая генетические повреждения, способствующие защите опухоли от распознавания Т-клетками. Механизм «ухода» от иммунного надзора заключается в блокировании активации Т-клеток и нарушении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II (*MHC-II*) [15]. Транскрипция локуса *MHC* класса II строго контролируется мультибелковым комплексом, включающим *RFX*, *X2BP*, *NF-Y* и *CIITA*, последний считается основным

транскрипционным регулятором экспрессии МНС класса II [16, 17]. Последствия перестроек гена *СИТА*, разнообразны, о чем свидетельствует наличие множественных транслокационных партнеров (включая гены *PD-L1* и *PD-L2*), а также сопутствующие хромосомные нарушения [18–20]. Нарушения в гене *СИТА* могут быть представлены не только транслокациями, но и делециями, мутациями кодирующей последовательности [19, 21].

Так же одним из ключевых механизмов в патогенезе ПМВКЛ является амплификации генов, локализующихся в 9p23-24 (*JAK2*, *PDL1*, *PDL2*, *JMJD2C*), которые выявляются в 75% случаев. После агрегации происходит активация *JAK2* и повышение пролиферации опухолевых клеток за счет активации сигнального пути *JAK/STAT* который служит важным компонентом передачи рецептор-опосредованных внутриклеточных сигналов для факторов роста, гормонов и цитокинов. *JAK2* транскрипционно активирует сигнальные пути интерлейкинов (*IL-4* и *IL-13*) и усиливает экспрессию *PD-1* лиганда, что приводит к подавлению Т-клеточного ответа и росту опухолевого клона в тимусе. Пролиферацию и выживание опухолевых клеток потенцирует амплификация *JMJD2C* в сочетании с *JAK2* посредством модификации гистона H3. Киназная активность *JAK2* по типу негативной обратной связи контролируется белком *SOCS* (suppressor of cytokine signaling). В опухолевых клетках отмечается делеция двух аллелей *SOCS1*, приводящая к изменению фосфорилирующей активности *JAK2* и снятию запрета на размножение клеток. Одним из основных механизмов патогенеза ПМВКЛ является дисрегуляция сигнального пути *NF-kB* и высокая экспрессия белка *MUM1*, что приводит к активной пролиферации опухолевых клеток и нарушению реализации апоптоза. Резистентность опухолевых клеток к апоптозу реализуется через *REL* протонкоген, кодирующий белок из семейства *NF-kB* и повышенной экспрессия *STAT1* (*IL-13* сигнальный путь) и *TRAF1* [18, 19].

Учитывая схожий профиль экспрессии генов, мутационный портрет классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) и первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) в настоящее время МСЛЗ рассматривают как «перекрестную» форму между 2 вариантами лимфом, а тимическую В-клетку как общую клетку предшественницу [22]. Лимфому «серой» зоны (ЛСЗ) можно разделить на 2 молекулярных подтипа: «ПМВКЛ-подобная» и «ДВКЛ-подобная». Данное разделение коррелирует с локализацией опухоли, а именно: с наличием или отсутствием вовлечения средостения. ЛСЗ с вовлечением средостения

характеризуется мутациями в каноническом и неканоническом пути NF- κ B и уклонением от иммунного надзора, что соответствует портрету ЛХ и ПМВКЛ (SOCS1, B2M, TNFAIP3, GNA13, LRRN3 и NFKBIA). Напротив, ЛСЗ без участия вовлечения средостения соответствует портрету ДВКЛ с доминированием мутаций, связанных с дефектами апоптоза (TP53, BCL2), в сочетании с перестройками генов BCL2/BCL6 [23]. Таким образом, данные, полученные Sarkozy С. и соавторами et al., демонстрируют важность сопоставления морфологической и клинической картины.

ЛБ делят на 3 варианта: эндемический, спорадический и иммунодефицит-ассоциированный [24]. Эндемический вариант ЛБ чаще всего встречается в странах экваториальной Африки и Папуа-Новой Гвинеи, в которых это заболевание составляет до 75% всех детских онкологических заболеваний. Заболевание ассоциировано с такими инфекционными агентами, как вирус Эпштейна-Барр (EBV) или малярийный плазмодий. В клинической картине часто наблюдается поражение лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, орбиты, а также почек, яичек, яичников, слюнных, молочных желез и центральной нервной системы.

Спорадический вариант ЛБ — типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемической зоны.

Иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ — ЛБ, возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у больных ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у больных первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ-инфицированных больных, причем на ранних этапах развития (до снижения CD4+ клеток). Болеют преимущественно мужчины. Частыми проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, спленомегалия, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга.

Ведущую роль в патогенезе DHL играет патологическая активация экспрессии гена *c-MYC*. Стабильная гиперэкспрессия его белка приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, блоку дифференцировки и репарации ДНК [25]. Наличие транслокации гена *BCL2* в качестве второго онкогенного события при DHL с перестройкой *c-MYC/BCL2*, приводит к гиперэкспрессии антиапоптотического белка BCL2 и напрямую обеспечивает устойчивость к апоптозу. В случае DHL с перестройкой *c-MYC/BCL6* онкогенное влияние транскрипционного фактора BCL6 осуществляется значительно сложнее, опосредованно, через подавление экспрессии многих генов-мишеней, участвующих в регуляции апоптоза, клеточного цикла,

пролиферации и дифференцировке, репарации ДНК (Torka et al., Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics 2020) [26]. Так или иначе, вне зависимости от механизмов, обеспечивающих высокую экспрессию белков с-МЫС, BCL2 и BCL6, опухолевые клетки DHL получают двойное преимущество в скорости пролиферации и выживании [27].

ПБЛ происходит из плазмобласта — крупной активированной В-клетки, которая находится в процессе превращения в плазматическую клетку. Передача сигналов, которая приводит к дифференцировке плазматических клеток, включает инактивацию факторов транскрипции PAX-5 и BCL-6 через факторы транскрипции BLIMP-1, XBP1. Часть активированных В-клеток на этапе плазмоклеточной дифференцировки трансформируется в плазмобласты и фенотипически экспрессирует CD38, IRF-4/MUM-1 и утрачивает экспрессию CD20. Они могут присутствовать в реактивных лимфатических узлах при вирусных инфекциях, таких как вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), ВИЧ. Считается, что ключевым механизмом патогенеза ПБЛ является дефицит Т-клеточного контроля, который обуславливает неспособность иммунной системы распознать и элиминировать клетки опухолевого клона на фоне нарушения репарации ДНК и блокады апоптоза, вызванного персистирующей вирусной инфекцией [28]. Однако, несмотря на очевидную связь развития ПБЛ с ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом, примерно в 20—30% случаев заболевание развивается у иммунокомпетентных больных. Дальнейшие исследования продемонстрировали различия между «вторичной» ПБЛ на фоне иммунодефицита, и лимфомой, развившейся у больных без явных нарушений иммунитета.

Один из наиболее значимых молекулярных факторов прогноза в онкогематологии является ген *TP53*. Мутации в гене *TP53* при агрессивных В-клеточных лимфомах встречаются примерно в 25—30% случаев, однако частота их выявления значительно варьирует в зависимости от нозологии [29]. Наличие патогенных aberrаций этого гена в большинстве случаев однозначно ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания и резистентностью к химиотерапии. Однако интерпретация вариантов мутаций в гене *TP53*, сочетание их с другими аномалиями до настоящего времени представляет проблему и является предметом продолжающихся научных исследований. Еще одной проблемой является недоступность выполнения анализа мутационного статуса гена *TP53* в рутинной практике. ИГХ исследование экспрессии белка p53 возможно использовать в качестве

суррогатного маркера наличия патогенной мутации. Однако, по данным многих исследований было показано, что ИГХ картина может варьировать в зависимости от нозологического варианта, экспрессии p53-ассоциированных белков, таких как BCL6, MDM2, ARF, MYC, ARID1A и других. Поэтому выполнение молекулярного анализа на наличие мутации в гене TP53 является предпочтительным для точной диагностики и разработки риск-адаптированных протоколов лечения [30].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30–40% от всех неходжкинских лимфом). Заболеваемость составляет в среднем 4–5 на 100 000 населения, в возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 8–10%. 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 [1, 31]. DHL, ПБЛ встречаются редко (около 1-5%), диагностируются преимущественно у пациентов 30-60 лет. ПМВКЛ составляет 2–4% от неходжкинских лимфом и встречается чаще у молодых женщин [3]. ЛБ болеют преимущественно мужчины. У детей ЛБ составляет около 30–50% всех лимфом. Соотношение мальчики : девочки — 3–4 : 1, средний возраст — 8 лет. У взрослых ЛБ встречается значительно реже — в 2% случаев всех лимфом. Болеют преимущественно молодые мужчины, соотношение мужчины : женщины — 3 : 1, средний возраст — 25–30 лет [32–34].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- С83.3 — Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- С83.7 — Лимфома Беркитта
- С83.8 — другие типы диффузных неходжкинских лимфом
- С83.9 — диффузная неходжкинская лимфома неуточненная
- С85.7 — другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы
- С85.2 — Медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома
- С91.8 — Зрелый В-клеточный лейкоз типа Беркитта

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Разнообразие клинических, морфологических и иммунологических характеристик, а также молекулярно-цитогенетические исследования последних лет доказали, что ДВКЛ является не единой нозологической формой, а группой лимфатических опухолей, имеющих близкий, но неодинаковый патогенез. В настоящее время выделено несколько вариантов ДВКЛ в зависимости от уровня дифференцировки опухолевых клеток, типов нарушения клеточных процессов, хромосомных аномалий [1]. В соответствии с *классификацией ВОЗ* пересмотра 2017 г. самостоятельными вариантами ДВКЛ признаны:

- ДВКЛ, неспецифицированная (NOS). В данную биологически гетерогенную группу включены заболевания, не относящиеся ни к одной из нижеперечисленных вариантов крупноклеточных лимфом:
- В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
- первичная ДВКЛ ЦНС (ПЛЦНС)
- первичная кожная ДВКЛ, тип «нижних конечностей» (leg-type)
- EBV-позитивная ДВКЛ, NOS
- ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
- лимфоматоидный гранулематоз
- крупноклеточная лимфома с реарранжировкой IRF4
- первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ)
- внутрисосудистая крупноклеточная лимфома
- ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома
- плазмобластная лимфома
- HHV8 позитивная крупноклеточная лимфома
- первичная лимфома серозных полостей

Отдельно рассматриваются следующие варианты агрессивных В-клеточных лимфом [35]:

- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (HGBL — high grade B-cell lymphoma) с реарранжировками MYC и BCL-2
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, БДУ (HGBL, NOS)

- Медиастинальная лимфома серой зоны (В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с промежуточными признаками между ДВКЛ и лимфомой Ходжкина)

В классификации ВОЗ 2022 г. введена новая нозология «Трансформации индолентных В-клеточных лимфом», включающие фолликулярную лимфому, лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфоцитарную лимфому/В-ХЛЛ, лимфоплазмочитарную лимфому с трансформацией в ДВКЛ. Эти случаи характеризуются клиническими и молекулярно-генетическими особенностями, возможно в скором времени потребуются разработка новых подходов к их лечению.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические признаки ДВКЛ разнообразны, не всегда специфичны и определяются первичной локализацией, скоростью роста и распространенностью опухоли, а также наличием/отсутствием симптомов интоксикации (В-симптомы — температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$ более 3 дней без признаков воспаления, ночные проливные поты, похуданием на 10% массы тела за последние 6 мес.). Может наблюдаться увеличение лимфатических узлов, в случае вовлечения в процесс лимфатических узлов средостения и/или тимуса возможно развитие синдрома верхней полой вены (цианоз; одутловатость лица, отек головы, шеи, верхних конечностей, верхней половины грудной клетки; расширение подкожных вен; одышка, охриплость голоса, кашель и др.). Процесс, локализованный в лимфатических узлах брюшной полости/забрюшинного пространства, может манифестировать возникновением болевого синдрома и/или признаками нарушения функции внутренних органов, компримированных опухолевыми образованиями. При экстранодальном поражении обычно превалируют симптомы нарушения функции соответствующих органов и систем. ПЛЦНС в большинстве случаев проявляется очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматикой. Часто встречаются изменения психики, симптомы повышения внутричерепного давления, судорожные припадки. Клинические проявления DHL и ПБЛ не специфичны.

Клинические проявления ПМВКЛ и ЛСЗ обусловлены локализацией опухоли в средостении и, в зависимости от ее объема, варьируют от отсутствия клинических проявлений до симптомов, обусловленных сдавлением и/или прорастанием органов и структур средостения (синдром верхней полой вены, симптомы вовлечения

перикарда, реже плевры). Также могут наблюдаться симптомы опухолевой интоксикации.

Клинические проявления ЛБ обусловлены локализацией и объемом опухоли. Практически всегда есть В-симптомы, чаще всего — быстро развивающаяся потеря массы тела (до 10 кг и более за месяц).

Для ЛБ характерна экстранодальная локализация опухоли. Наиболее часто поражаются органы брюшной полости: тонкая кишка (чаще ее терминальный отдел), брыжейка, а также желудок, толстая кишка, брюшина, печень, селезенка. Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 25–35% случаев, центральной нервной системы — в 20–25% случаев. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (особенно в илеоцекальной области), реже — периферических лимфатических узлов.

В 10–15% случаев ЛБ отмечено вовлечение кольца Вальдейера, слюнных желез, верхней и нижней челюсти, орбиты. Средостение поражается редко.

Характерным симптомокомплексом при ЛБ является клиника «острого живота» в результате обструктивной кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации вследствие специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. При физикальном осмотре у больного можно обнаружить увеличение живота за счет опухоли и асцита. Рост опухоли происходит стремительно, и в большинстве случаев к моменту госпитализации поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом с вовлечением нескольких внутренних органов. Как правило, больные ЛБ поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ на начальном этапе заболевания является прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частыми причинами ее развития являются специфическое поражение почек, синдром лизиса опухоли (СЛО) и нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом с развитием постренальной анурии.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки УДД и УРР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза/состояния: диагнозы ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ устанавливаются на основании прижизненного патологоанатомического исследования биоптата опухоли с применением иммуногистохимических методов. Рекомендуется обязательное выполнение эксцизионной биопсии или расширенной биопсии, так как при лимфомах информативность игольных биоптатов относительно невысока и может приводить к ошибкам диагностики (только при отсутствии технической возможности полноценной биопсии — проведение core-биопсии) лимфатического узла или очага поражения с последующим патологоанатомическим исследованием (цитологическим и гистологическим) с применением иммуногистохимических методов. Для уточнения диагноза ЛБ и высокоагрессивных В-клеточных лимфом (В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности без или с сочетанной перестройкой генов *c-MYC* и *BCL2/BCL6*) требуется дополнительно выполнение молекулярно-биологических и цитогенетических методов исследования биологического материала [37].

Яркие клинические особенности ЛБ позволяют предположить этот диагноз уже на основании внимательной оценки анамнеза, клинических проявлений, первоочередных стандартных лабораторных показателей и результатов простейших первоначальных диагностических мероприятий (УЗИ органов брюшной полости (комплексное)). Дальнейший диагностический процесс, получение и исследование материала должны проводиться в режиме оказания неотложной помощи, целью которой является верификация диагноза и срочное начало соответствующей программы терапии [24].

Диагноз ПЛЦНС устанавливается на основании биопсии (открытой или с использованием стереотаксической техники) опухолевого очага головного или

спинного мозга. Крайне редко, при наличии цитоза в спинномозговой жидкости, возможно установление диагноза при исследовании спинномозговой жидкости (общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости, цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование биологического материала (спинномозговой жидкости) методом проточной цитофлуориметрии). [38].

2.1 Жалобы и анамнез

- Пациентам с подозрением на ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ а также всем пациентам с верифицированной ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при каждом приеме (осмотре, консультации) врача-онколога или врача-гематолога **рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [24, 31, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *жалобы неспецифичны и определяются первичной локализацией, скоростью и распространенностью опухоли, могут присутствовать любые жалобы, связанные с вовлечением/нарушением функции органов и тканей. При сборе жалоб особое внимание необходимо уделить выявлению неспецифических симптомов интоксикации (температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ 3 дня и более без признаков воспаления, ночных профузных потов; похудания на 10% массы тела за последние 6 мес.). При ПЛЦНС в большинстве случаев имеются жалобы, связанные с общемозговой (головная боль, тошнота, рвота) или очаговой неврологической симптоматикой. Учитывая агрессивный характер опухоли, анамнез заболевания, как правило, короткий.*

2.2 Физикальное обследование

- Пациентам с подозрением на ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ или с выявленной ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности

заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [24, 31, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), а также осмотреть кожные покровы, миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ или выявленной ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, планирования терапевтической тактики и определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии выполнить следующие диагностические исследования [39, 40]:
 - общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровней общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), с исследованием уровня ретикулоцитов в крови, а также с исследованием скорости оседания эритроцитов;
 - общий (клинический) анализ мочи;
 - анализ крови биохимический общетерапевтический с определениями активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, исследованиями уровней мочевины, креатинина, альбумина, общего белка, общего билирубина, калия, натрия, общего кальция, хлоридов в крови, исследованием уровня бета-2-микроглобулина в крови (другие параметры могут быть включены в исследование на усмотрение врача, в соответствии с клинической ситуацией);

- у пациентов в тяжелом состоянии, а также при наличии признаков острой почечной недостаточности (особенно при ЛБ) — исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, МНО, Активированное частичное тромбопластиновое время, Исследование уровня фибриногена в крови, Определение тромбинового времени в крови, Определение активности антитромбина III в крови, Исследование уровня плазминогена в крови, Определение концентрации Д-димера в крови [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: *исследование общего (клинического) анализа крови включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов по мазку, при необходимости — оптический подсчет количества тромбоцитов (по Фонио).*

- Пациентам с подозрением на DEL, DHL, ЛБ при первичном обследовании и при рецидиве рекомендуется выполнить стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) и определение транслокации t(14;18), t(8;22), t(8;14), t(2;8) в биопсийном (операционном) материале методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) для уточнения диагноза. [39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам с подозрением на ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ или с верифицированной ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при выявлении лимфоцитоза в общем (клиническом) анализе крови (независимо от числа лейкоцитов), а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в крови или в другом биологическом субстрате на любом этапе диагностики и лечения **рекомендуется** выполнение иммунофенотипирования периферической

крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные) (ИФТ) [39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: *выполнение ИФТ желательно при наличии лимфоцитоза в общем (клиническом) анализе крови (независимо от числа лейкоцитов), а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях. Выполнение ИФТ позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для ИФТ могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, спинномозговой жидкости, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов. Минимальная ИФТ-панель должна включать оценку экспрессии CD19, CD20, CD10, CD5, CD23, CD3, CD45, легкие цепи иммуноглобулинов (Ig-каппа, Ig-lambda). Объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет.*

- Пациентам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при наличии клинических или лабораторных признаков гемолиза перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) для уточнения причины гемолиза [39, 43–46].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- Ранее не получавшим лечение пациентам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов системы MNS для возможности выполнения гемотрансфузии для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [39].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований [39, 40]:
 - определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
 - определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови
 - определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
 - определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом полимеразной цепной реакции, качественное исследование (только при положительных тестах HBsAg и/или HBcAg)
 - определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и определение Core-антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus)
 - исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ которым планируется назначение кардиотоксичных цитостатических препаратов и/или лучевой терапии на область средостения, **рекомендуется** исследование уровня тропонинов I, T в крови, N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови) для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [47].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ младше 18 лет до начала противоопухолевой терапии, а также всем пациентам с ДВКЛ, DEL,

DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ независимо от возраста, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса (исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M в крови) для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [39, 48].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *если IgG <4 г/л, клиническая ситуация расценивается как симптомная гипогаммаглобулинемия. В этих случаях показана заместительная терапия иммуноглобулинами (см. раздел «Сопутствующая и сопроводительная терапия»).*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам при установлении диагноза ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности и при отсутствии противопоказаний выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с контрастированием туморотропными РФП (ПЭТ/КТ) (флудексоксиглюкоза [18F]) для стадирования заболевания и оценки эффекта на терапию [39, 40, 49–51].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет уточнить распространенность опухолевого процесса, выявить экстранодальные вовлечения, которые могут плохо диагностироваться при КТ, что имеет существенное значение для последующей оценки эффекта терапии и к планирования последующей терапии и минимизации облучения здоровых тканей. Эффективность лечения по результатам ПЭТ/КТ оценивается по шкале Deauville (см. приложение Г2). У беременных нежелательно применение ПЭТ/КТ с целью диагностики заболевания [52].*

- Пациентам при установлении диагноза ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ которым не может быть выполнена ПЭТ/КТ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется**

выполнить компьютерную томографию (КТ) головы, шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *беременным пациенткам не должна выполняться КТ органов брюшной полости и малого таза в связи с высоким уровнем облучения плода [53, 54]. У беременных пациенток КТ головы, шеи, грудной клетки должна выполняться с использованием специального свинцового фартука для защиты плода, однако предпочтительным методом исследования является магнитно-резонансная томография (МРТ).*

- Пациентам с противопоказаниями к ПЭТ/КТ и КТ, либо при невозможности выполнения ПЭТ/КТ и КТ, при установлении диагноза или при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов выполнить следующие диагностические исследования [39]:
 - Прицельную рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
 - ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов, у мужчин — также ультразвуковое исследование органов мошонки.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *при ультразвуковом исследовании необходимо оценить периферические лимфатические узлы, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1–2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.*

У беременных пациенток прицельная рентгенография органов грудной клетки должна выполняться с использованием специального свинцового фартука для защиты плода.

- Пациентам с подозрением на ПЛЦНС, либо с установленным диагнозом ПЛЦНС, а также всем пациентам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ с нейрорлейкемией и/или неврологической симптоматикой, имеющейся в дебюте болезни или на этапах ее развития, перед лечением, после завершения лечения или в процессе лечения для исключения прогрессирования, **рекомендуется** выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием для уточнения распространенности опухолевого процесса или оценки противоопухолевого эффекта [38, 55].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *беременным пациенткам МРТ должно выполняться без контрастирования [54]*

- Пациентам с ПЛЦНС, выявленной по данным МРТ, **рекомендуется** при наличии возможности и отсутствии противопоказаний выполнить ПЭТ/КТ головного/спинного мозга с введением контрастного средства (11С-метионина) до начала лечения, после его завершения для оценки эффективности, а также при подозрении на прогрессирование или рецидив заболевания [56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *использование ПЭТ/КТ с 11С-метионином у пациентов с поражением ЦНС по сравнению с изолированным применением МРТ или КТ повышает точность последующей оценки эффективности лечения, а также диагностики рецидива в зоне резидуальной массы.*

- Пациентам с установленным диагнозом ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, либо по поводу рецидива, **рекомендуется** для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем и для определения необходимости их профилактики или лечения рекомендуется выполнить следующие исследования [24, 39]:
 - регистрация электрокардиограммы;

- эхокардиография;
- эзофагогастроскопия;
- колоноскопия, с биопсией кишки при подозрении на поражение кишки;
- ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей [58]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: эзофагогастродуоденоскопия выполняется как с целью установления распространенности опухолевого процесса, так и с целью исключения неопухолевой патологии, требующей дополнительного лечения, профилактики развития осложнений в процессе терапии.

- Беременным пациенткам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ **рекомендуется** УЗИ плода, а также (с 22 недели) доплерометрия плода с оценкой фето-плацентарного, маточно-плацентарного кровотока и кровотока в средней мозговой артерии плода перед началом ХТ и перед каждым последующим курсом ХТ для оценки роста и развития плода, количества околоплодных вод, состояния плаценты [59].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Беременным пациенткам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ **рекомендуется** УЗИ плода перед началом ХТ и перед каждым последующим курсом ХТ для оценки роста и развития плода, количества околоплодных вод, состояния плаценты [59].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

2.5 Иные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ, с подозрением на рецидив ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ а также при неоднозначности трактовки противоопухолевого ответа после завершения лечения **рекомендуется** выполнить биопсию (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патологоанатомическое

исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [31, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.*

- *Для диагностики строго рекомендуется выполнять расширенную биопсию опухоли или эксцизионную биопсию лимфатического узла.*
- *Методика тонкоигольной биопсии лимфоузла/ опухолевого образования не рекомендуется, так как редко позволяет получить диагностически значимый материал, в связи с чем может быть использована только при наличии труднодоступного для биопсии опухолевого очага (например, ЦНС), а также при высоком риске осложнений после хирургического вмешательства.*
- *Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.*
- *Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.*
- *Материал для гистологического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.*
- *Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1*
- *Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.*

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [60].

Диагностические полостные операции — торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза.

Гистологические и иммуногистохимические характеристики различных ДВКЛ, а также обязательные требования к патологоанатомическому заключению представлены в разделе 7.1 данных рекомендаций. Описание морфологической и

иммуногистохимической картины различных ДВКЛ представлено в разделе 7.2 данных рекомендаций

- Пациентам при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ первично (для стадирования заболевания), после завершения терапии (для оценки противоопухолевого ответа), при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** [31, 39, 50, 51]:
 - получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а при повышении количества лимфоидных клеток, наличия атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в костном мозге — исследование биологического материала (аспирата костного мозга) методами проточной цитофлуориметрии, молекулярно-генетическим, цитогенетическим.
 - получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *исследование костного мозга (аспират и трепанат) также рекомендуется при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки (вне зависимости от наличия исходного поражения).*

У детей трепанобиопсия подвздошной кости не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда это единственная возможность уточнения диагноза. Планово проводится пункция костного мозга из 4 точек, при наличии там опухолевых клеток контрольные пункции проводятся после каждого блока только до достижения ремиссии или при подозрении на прогрессию. Манипуляция должна обязательно проводиться под общей анестезией.

- Взрослым пациентам при подтвержденном диагнозе ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при возможности выполнения ПЭТ/КТ для первичного стадирования, после завершения терапии и при подозрении на

рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение трепанобиопсии вне зависимости от трактовки состояния костного мозга методом ПЭТ/КТ [61].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *результаты крупных многоцентровых исследований (PETAL и OPTIMAL>60) показали, что для рутинного стадирования агрессивных В-клеточных лимфом трепанобиопсия костного мозга не имеет преимуществ по сравнению с ПЭТ/КТ и может быть исключена из диагностического алгоритма.*

- Пациентам с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ с неврологической симптоматикой, имеющейся в дебюте болезни или на этапах ее развития, а также пациентам из группы высокого риска по вовлечению ЦНС перед началом терапии **рекомендуется** [24, 31, 39, 55]:
 - выполнение спинномозговой пункции;
 - исследование спинномозговой жидкости, включающее визуальную оценку, определение концентрации белка и глюкозы, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), с оценкой морфологии лейкоцитов в мазке, а также, при обнаружении повышенного количества лимфоидных элементов, выполнение ИФТ, молекулярно-генетического, цитогенетического исследований спинномозговой жидкости.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *к группе высокого риска по вовлечению ЦНС относятся пациенты с 4–6 прогностическими факторами по шкале CNS-IPI (см. раздел 7.4 данных рекомендаций), а также пациенты с ВИЧ ассоциированной лимфомой, лимфомой яичка, лимфомой высокой степени злокачественности с транслокацией MYC, BCL-2 и/или BCL-6, лимфомой высокой степени злокачественности, неклассифицируемой, или ДВКЛ с вовлечением почек или надпочечников, пациентам с IE ДВКЛ с поражением молочных желез. У детей до 18 лет спинномозговая пункция проводится рутинно при диагностике заболевания.*

- Пациентам с подозрением или с верифицированным диагнозом ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ с асцитом, при наличии клинических

показаний, **рекомендуется** выполнить парацентез с регулируемым удалением перитонеального трансудата (A11.30.001.001), цитологическое исследование перитонеальной жидкости и исследование биологического материала (перитонеальной жидкости) методом проточной цитофлуориметрии для уточнения распространенности опухолевого процесса [24].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам с подозрением или с верифицированным диагнозом ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ с плевритом, при наличии клинических показаний, **рекомендуется** выполнить дренирование плевральной полости, цитологическое исследование плевральной жидкости и исследование биологического материала (плевральной жидкости) методом проточной цитофлуориметрии для уточнения распространенности опухолевого процесса верификации диагноза [24].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам младше 18 лет с верифицированной ЛБ, особенно если есть признаки врожденного иммунодефицита или синдрома нестабильности хромосом, **рекомендуется** выполнить молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus) для уточнения этиологии и патогенеза заболевания [24].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам с верифицированной ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** в зависимости от сопутствующей патологии прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога, врача-инфекциониста первичный, для детей раннего возраста с ЛБ — прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный, а также других врачей-специалистов для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [24, 39].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам с верифицированной ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** оценить риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (шкала оценки риска ВТЭО по Khorana — см. приложение ГЗ данных рекомендаций) для выявления пациентов, требующих назначения и определения способов профилактики тромботических осложнений при проведении цитостатической терапии [41, 42, 62–64].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Женщинам детородного возраста с впервые выявленной ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ а также с рецидивом ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ перед началом терапии **рекомендуется** выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и консультации акушера-гинеколога в случае наличия беременности [39, 65].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

При выборе тактики и проведении терапии следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения или участие пациентов в исследовательских проектах.

Каждый цикл терапии начинается, если показатели крови соответствуют следующим критериям:

- гранулоциты $>1 \times 10^9/\text{л}$,
- тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$.

Для пациентов с цитопенией, обусловленной поражением костного мозга,

специфическая терапия возможна и при более низких показателях лейкоцитов и тромбоцитов, однако в этих случаях должна быть обеспечена соответствующая сопроводительная терапия.

При наличии хирургических осложнений лимфом (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация, и другие), необходимо их срочное купирование соответствующими хирургическими пособиями. Также, при наличии, необходима коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома, почечной недостаточности.

Все режимы терапии у больных ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ, кроме ПБЛ, 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/м² внутривенно, во втором и/или последующих циклах терапии ритуксимаб** может вводиться подкожно в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или развития токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

3.1 Первая линия терапии ДВКЛ у взрослых

- Пациентам старше 18 лет с верифицированной ДВКЛ с высокой опухолевой нагрузкой **рекомендуется** начинать лечение с режима предфазы на фоне инфузионной терапии (2–3 литра в сутки) и приема #аллопуринола** 600 мг/сут для предотвращения синдрома лизиса опухоли (см. раздел 3.7.) [203]:
 - циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3 дни, + #дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–3-й дни
 - #преднизолон** 100 мг внутрь 5–7 дней
 - #дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: *беременным пациенткам #аллопуринол** не назначается.*

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ I–II стадии **рекомендуется** один из следующих лечебных подходов:

- 4 курса иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР-21 (схемы режимов лечения см. в приложении А3.1) с дополнительными введениями 2 доз ритуксимаба** (4 R-СНОР + 2 R) с последующим выполнением процедуры рестадирования (см. раздел 7.6) [66–73].
- 6 курсов иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР-21 (схемы режимов лечения см. в приложении А3.1) с последующим выполнением процедуры рестадирования (см. раздел 7.6) [66–73].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: в случае отсутствия противоопухолевого ответа или при наличии признаков прогрессирования пациент переводится на терапию в рамках 2 линии.

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ I–II стадии после завершения стандартных программ лекарственного лечения (R-СНОР, R-СНОЕР, R-miniСНОР, R-CVP, R-СЕОР, R-GCVP, R-CCOP, R-СНОР, R-МАСОР-В, R-DA-ЕРОСН) и оценки результатов по ПЭТ/КТ (оценка лечения по шкале Deauville см. в приложении Г2) **рекомендуется** лучевая терапия [37, 74].
 - в случае достижения полного метаболического ответа (1-3 балла по шкале Deauville (см. приложение Г2) — на зоны исходных массивных пораженных лимфоузлов («bulky») и/или зоны экстранодального поражения в суммарной дозе (СД) 30–36 Гр за 15–18 фракций;
 - в случае достижения частичного ответа (4 балла по шкале Deauville (см. приложение Г2)— на зону поражения в СД 36–48 Гр за 18-24 фракции;

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет с впервые установленной ДВКЛ I–II стадии с массивным поражением лимфоузлов/ образованием («bulky»), без тяжелой сопутствующей патологии, **рекомендуется** применение интенсивных программ химиотерапии (R-mNHL-BFM-90) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.1.1) [75].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: Проведение интенсивных программ терапии рекомендовано в специализированных гематологических отделениях, в составе региональных/областных/районных стационаров, которые лицензированы для оказания высокотехнологичной медицинской помощи гематологического/онкологического профиля и обеспечены адекватной трансфузионной, реанимационной, диализной и другими службами.

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет с впервые установленной ДВКЛ I–II стадии с «bulky» (массивным поражением лимфоузлов/образованием), после завершения интенсивной программы (R-mNHL-BFM-90, Hyper-CVAD и т.д.) лекарственного лечения и оценки результатов по ПЭТ/КТ (оценка лечения по шкале Deauville см. в приложении Г2) **не рекомендуется** проведение лучевой терапии [75–77].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: По данным отечественных и зарубежных исследований в связи с высокой эффективностью программ интенсивной терапии (при условии выполнения в полном объеме с соблюдением доз и тайминга курсов) показаний для проведения консолидирующей лучевой терапии нет. В случае не достижения полной ремиссии больной переводится на терапию 2 линии.

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет с частичной регрессией или минимальной регрессией опухоли и метаболическим ответом (4-5 баллов по шкале Deauville) рекомендуется ВДХТ с трансфузией гемопоэтических клеток аутологичных [75–77].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: Программа лечения ДВКЛ I–II стадии включающая индукцию ремиссии стандартными режимами химиотерапии и консолидацию ремиссии лучевой терапии сравнима по эффективности с программами, включающими индукцию ремиссии интенсивными режимами (R-mNHL-BFM-90, Hyper-CVAD и т.д) и консолидацию ремиссии у части больных ауто-ТГСК [75–77], но явно предпочтительнее по возможности ее реализации в более широком круге учреждений практического здравоохранения.

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ III–IV стадии **рекомендуется** провести иммунохимиотерапию по следующим схемам: 6 R-СНОР-21 с последующими 2 введениями ритуксимаба** в монорежиме, 6 R-СНОЕР-14 (моложе 60 лет), 6 R-DA-ЕРОСН (моложе 60 лет) (схемы режимов лечения см. в приложении А3.1), с последующим выполнением процедуры рестадирования (см. раздел 7.6). [37, 66–68, 78–82, 121, 155, 331].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Пациентам старше 18 лет после завершения стандартной лекарственной терапии и выполнения ПЭТ/КТ рекомендуется проведение лучевой терапии:
 - при достижении полного ответа метаболического ответа (DC 1--3) показана лучевая терапия с консолидирующей целью на зоны исходно массивных или остаточных опухолевых масс в СД 30-36Гр за 15 -18 фракций
 - при достижении частичного ответа (DC 4) – пациент переводится на лечение в рамках II линии химиотерапии. При наличии индивидуальных противопоказаний к проведению химиотерапии II линии целесообразно рассмотреть выполнение ЛТ клинически значимых опухолевых очагов в СД 36-48 Гр за 18– 24 фракции [37, 66–68, 78–82]. При этом величина СД должна соотноситься с пределами толерантности органов риска, входящих в планируемый объем облучения [37, 66–68, 78–82, 357].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: *в случае отсутствия противоопухолевого ответа и/или при наличии признаков прогрессирования ДВКЛ пациент переводится на терапию в рамках 2 линии.*

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ, относящимся к группе промежуточного и высокого риска (МПИ 2–5), в качестве альтернативного режима **рекомендуется** проведение 6 циклов иммунохимиотерапии Pola+R-СНР (схемы режимов лечения см. в приложении А3.1) с последующими 2 введениями ритуксимаба** в монорежиме (7–8 циклы) [83].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: эффективность комбинации полатузумаба ведотина с ритуксимабом**, доксорубицином**, циклофосфамидом** и #преднизолоном** (Pola + R-CHP) у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ (МПИ 2–5) была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы POLARIX. Риск развития рецидива\прогрессирования в группе полатузумаба ведотина был снижен на 27% (ОР 0.73, $p < 0.02$) по сравнению с группой, получавшей R-CHOP.

Процедура рестадирирования после 3 и 6 циклов (см. раздел 7.6).

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ при наличии серьезной сердечно-сосудистой патологии (снижение фракции выброса левого желудочка ниже 50%) **рекомендуется** терапия режимами иммунохимиотерапии, не содержащими доксорубицин** или с использованием пегилированного липосомального доксорубицина**: CHOP с пегилированным липосомальным доксорубицином**, SEOP, SCOP, GCVP, CNOP в комбинации с ритуксимабом** (см. приложение А3.1) [84–90]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- Пациентам старше 18 лет с верифицированной ДВКЛ с высоким риском вовлечения ЦНС (4–6 прогностических факторов по шкале CNS-IP1 — см. раздел 7.4 данных рекомендаций, а также пациентам с ВИЧ-ассоциированной лимфомой, лимфомой яичка, лимфомой высокой степени злокачественности с транслокацией MYC, BCL-2 и/или BCL-6, лимфомой высокой степени злокачественности, неклассифицируемой, или ДВККЛ с вовлечением почек или надпочечников, пациентам с IЕ ДВККЛ с поражением молочных желез) **рекомендуется** проведение профилактики рецидива в ЦНС, которая включает 4 интратекальных введения метотрексата** (12 мг), цитарабина** (30 мг), #дексаметазона** (4 мг) и 2 системных введения высоких доз метотрексата** (1,5–3 г/м²) [31, 91].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий: беременным пациенткам профилактика рецидива в ЦНС проводится без введения #метотрексата** [92]

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленным диагнозом ДВКЛ с высоким риском вовлечения ЦНС (4–6 прогностических факторов по шкале CNS-IPI — см. раздел 7.4) данных рекомендаций, лимфомой яичка, с вовлечением почек или надпочечников, с поражением молочных желез) без тяжелой сопутствующей патологии, ECOG <3, в качестве альтернативного режима рекомендуется применение программы R-mNHL-BFM-90 в комбинации с #леналидомидом** и #ибрутинибом** (схема лечения см. в приложении А3.1.1) с последующей трансфузией гемопоэтических клеток аутологичных с кондиционированием в режиме ВВС. [97–100].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ яичка **рекомендуется** выполнение орхофуникулэктомии. Химиотерапия проводится в соответствии с рекомендациями для ДВКЛ соответствующей стадии с высоким риском вовлечения ЦНС. Лучевая терапия **рекомендуется** на область всей мошонки СД 26-30 Гр за 13 - 15 фракций с консолидирующей целью при достижении полного метаболического ответа (DC 1-3 по данным ПЭТ/КТ) [31, 364, 365]. Лучевая терапия в самостоятельном виде при ДВКЛ яичка проводится только при невозможности проведения химиотерапии (наличие тяжелой сопутствующей патологии, пожилой возраст).

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ яичка с вовлечением регионарных лимфоузлов (в воротах ипсилатеральной почки) после завершения лекарственной терапии и выполнения ПЭТ/КТ **целесообразно** рассмотреть проведение лучевой терапии:
 - при достижении полного ответа метаболического ответа (DC 1--3) показана лучевая терапия с консолидирующей целью на зоны исходно массивных или остаточных опухолевых масс в СД 30-36 Гр за 15 -18 фракций [358]
 - при достижении частичного ответа (DC 4) – пациент переводится на лечение в рамках II линии химиотерапии. При наличии индивидуальных противопоказаний к проведению химиотерапии II линии рекомендуется выполнение ЛТ на остаточный конгломерат лимфоузлов в СД 36-48 Гр за 18–

24 фракции [37, 66–68, 78–82]. При этом величина СД должна соотносится с пределом толерантности почечной ткани, ее объемом, входящим в планируемый объем облучения и функцией обеих почек по данным статической сцинтиграфии и биохимических показателей.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной распространенной стадий ДВКЛ яичка (II –IV) выполнение орхифуникулэктомии не целесообразно. Рационально выполнение биопсии опухоли яичка или любого наиболее доступного опухолевого очага. В качестве альтернативного режима химиотерапии рекомендуется применение программы R-mNHL-BFM-90 (блоки А, В) в комбинации с #леналидомидом** и #ибрутинибом** (схема лечения см. в приложении А3.1.1) с последующей трансфузией гемопоэтических клеток аутологичных в режиме ВВС с выполнением спинномозговых пункций с интратекальным введением 3 противоопухолевых препаратов (цитарабин** 30 мг, #метотрексат** 15 мг, #дексаметазон** 4 мг). Лучевая терапия с консолидирующей целью не показана [347]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ молочной железы (II –IV) выполнение радикальной мастэктомии не целесообразно. Рационально выполнение биопсии опухоли молочной железы. В качестве альтернативного режима химиотерапии рекомендуется применение программы R-mNHL-BFM-90 (блоки А, В) в комбинации с #леналидомидом** и #ибрутинибом** (схема лечения см. в приложении А3.1.1) с последующей трансфузией гемопоэтических клеток аутологичных в режиме ВВС с выполнением спинномозговых пункций с интратекальным введением 3 противоопухолевых препаратов (цитарабин** 30 мг, #метотрексат 15 мг, #дексаметазон 4 мг). Лучевая терапия с консолидирующей целью не показана [348].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет с впервые установленной высоко агрессивной В-клеточной лимфомой или ДВКЛ высокого риска (aaPI=3 или с дополнительными факторами риска раннего прогрессирования, например,

вовлечение ЦНС, костного мозга, яичек и другие) без сопутствующей коморбидности, **рекомендовано** применение интенсивных протоколов иммунохимиотерапии: BFM-NHL-90m, В-НХЛ-2004М [93] **Уровень убедительности рекомендаций—В, (уровень достоверности доказательств—3),**

- R-Нурер-CVAD [94] **Уровень убедительности рекомендаций — С, (уровень достоверности доказательств — 4),**
- R-CODOXM/R-IVAC [95] **Уровень убедительности рекомендаций — С, (уровень достоверности доказательств — 2),**
- R-mNHL-BFM-90, [96]
Уровень убедительности рекомендаций — С, (уровень достоверности доказательств — 2).

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет с впервые установленной ДВКЛ попу-GCB вариант с высокой экспрессией MUM1 (>40%) с высокой опухолевой нагрузкой, из группы промежуточно-высокого/высокого риска (PI=3-5, aaPI=2-3), без тяжелой сопутствующей патологии, ECOG <3, в качестве альтернативного режима **рекомендуется** применение программы R-mNHL-BFM-90 в комбинации с #леналидомидом** (схема лечения см. в приложении А3.1.1). [97–100].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Проведение интенсивных программ терапии рекомендовано в специализированных гематологических отделениях, в составе региональных/областных/районных стационаров, которые лицензированы для оказания высокотехнологичной медицинской помощи гематологического/онкологического профиля и обеспечены адекватной трансфузионной, реанимационной, диализной и другими службами. В одном из самых крупных ретроспективных исследований [97] было показано, что у больных ДВКЛ попу-GCB вариант из группы промежуточно-высокого/высокого риска (PI=3-5, aaPI=2-3) эффективность программы R-СНОР крайне низкая, БРВ составляет не более 30%. Необходимым условием терапии больных из этой группы является проведение предфазы. Для больных, соответствующих всем параметрам кроме ECOG (3-4), возможен пересмотр

показаний для проведения интенсивной терапии после проведения предфазы при наличии положительной динамики в соответствии со шкалой ECOG.

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет с впервые установленной ДВКЛ non-GCB вариант с коэкспрессией с-MYC+BCL2 (DEL) при отсутствии сочетанной перестройки генов с-MYC и/или BCL2/BCL6, из группы промежуточно-высокого/высокого риска (PI=3-5, aaPI=2-3), без тяжелой сопутствующей патологии, ECOG <3, в качестве альтернативного режима **рекомендуется** программа R2-mNHL-BFM-90/Pola-R-EPCH. (схема лечения см. в приложении А3.1.1) [83, 98].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: *Данная программа рекомендована для больных, у которых методом FISH исследования были исключены перестройки генов с-MYC и/или BCL2, BCL6. По данным международного исследования III фазы POLARIX представленным F.Morschhauser et al в 2022 и 2023 гг. применение полатузумаб ведотина в программе Pola-R-CHP преодолевает негативное прогностическое значение сочетанной экспрессии белков с-MYC и BCL2 (DEL) и снижает риск рецидива/прогрессии или смерти на 40% в этой группе пациентов в сравнении с терапией R-CHOP. Проведение интенсивных программ терапии рекомендовано в специализированных гематологических отделениях, в составе региональных/областных/районных стационаров, которые лицензированы для оказания высокотехнологичной медицинской помощи гематологического/онкологического профиля и обеспечены адекватной трансфузионной, реанимационной, диализной и другими службами. Для больных, соответствующих всем параметрам кроме ECOG (3 и 4), возможен пересмотр показаний для проведения интенсивной терапии после проведения предфазы при наличии положительной динамики в соответствии со шкалой ECOG.*

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет, с впервые установленной ДВКЛ GCB вариант с коэкспрессией с-MYC+BCL2 (DEL) при отсутствии сочетанной перестройки генов с-MYC и/или BCL2/BCL6, из группы промежуточно-высокого/высокого риска (PI=3-5, aaPI=2-3), без тяжелой сопутствующей

патологии, ECOG <3, в качестве альтернативного режима **рекомендуется** программа R-mNHL-BFM-90/Pola-R-EPCH [98, 101].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Данная программа рекомендована только при отсутствии сочетанной перестройки генов *c-MYC* и/или *BCL2*, *BCL6*, исключенных методом *FISH* исследования. По данным международного исследования III фазы *POLARIX* представленным *F.Morschhauser et al* в 2022 г. применение полатузумаб ведотина в программе *Pola-R-CHP* преодолевает негативное прогностическое значение сочетанной экспрессии белков *c-MYC* и *BCL2* (*DEL*) и снижает риск прогрессирования или смерти на 40% в этой подгруппе пациентов в сравнении с терапией *R-CHOP*. Проведение интенсивных программ терапии рекомендовано в специализированных гематологических отделениях, в составе региональных/областных/районных стационаров, которые лицензированы для оказания высокотехнологичной медицинской помощи гематологического/онкологического профиля и обеспечены адекватной трансфузионной, реанимационной, диализной и другими службами. Для больных, соответствующих всем параметрам кроме *ECOG* (3 и 4), возможен пересмотр показаний для проведения интенсивной терапии после проведения предфазы при наличии положительной динамики в соответствие со шкалой *ECOG*.

- Пациентам в возрасте с 18 до 65 лет с впервые установленной В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности с наличием сочетанной перестройки *c-MYC* и *BCL2* (*DHL*) из группы промежуточно-высокого/высокого риска (*IPI*=3-5, *aaIPI*=2-3), без тяжелой сопутствующей патологии, *ECOG*<3, в качестве альтернативного режима **рекомендуется** программа R-mNHL-BFM-90 с #венетоклаксом** и полатузумаб ведотином (схема с указанием доз препаратов представлена в приложении А3) [98, 102, 103].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Данная программа рекомендована только при наличии сочетанной перестройки генов *c-MYC* и *BCL2*, выявленных методом *FISH* исследования. В 2023г. *Andrew D. Zelenetz* продемонстрировали высокую

эффективность химиотерапии в комбинации полатузумаб ведотином и #венетоклаксом** (Ven 800мг/сут-Pola-R-CHP) в первой линии терапии больных агрессивной В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности с перестройкой генов *c-MYC* и *BCL2* (DHL). Для снижения частоты нежелательных явлений, развившихся при применении дозы #венетоклакса** 800 мг/сут, в нашей программе доза венетоклакса** снижена до 200 мг/сут. Проведение интенсивных программ терапии рекомендовано в специализированных гематологических отделениях, в составе региональных/областных/районных стационаров, которые лицензированы для оказания высокотехнологичной медицинской помощи гематологического/онкологического профиля и обеспечены адекватной трансфузионной, реанимационной, диализной и другими службами. Для больных, соответствующих всем параметрам кроме ECOG (3 и 4), возможен пересмотр показаний для проведения интенсивной терапии после проведения предфазы при наличии положительной динамики в соответствие со шкалой ECOG.

- Пациентам в возрасте с 18 до 65 лет, с впервые установленной В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности с сочетанной перестройкой генов *c-MYC* и *BCL6* (DHL) из группы промежуточно-высокого/высокого риска (PI=3-5, aaPI=2-3), без тяжелой сопутствующей патологии, ECOG <3, в качестве альтернативного режима **рекомендуется** R-mNHL-BFM-90 с #ибрутинибом** (420 мг 1-10 дни) и #леналидомидом**25 мг 1-10 дни (схема с указанием доз препаратов представлена в приложении А3) [98, 102, 104].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Данная программа рекомендована только при наличии перестройки генов *c-MYC* и *BCL6*, выявленных методом FISH исследования. Проведение интенсивных программ терапии рекомендовано в специализированных гематологических отделениях, в составе региональных/областных/районных стационаров, которые лицензированы для оказания высокотехнологичной медицинской помощи гематологического/онкологического профиля и обеспечены адекватной

трансфузионной, реанимационной, диализной и другими службами. Для больных, соответствующих всем параметрам кроме ECOG (3 и 4), возможен пересмотр показаний для проведения интенсивной терапии после проведения предфазы при наличии положительной динамики в соответствие со шкалой ECOG.

- Пациентам старше 65 лет и/или с наличием тяжелой сопутствующей патологии с впервые установленной ДВКЛ при одновременном выявлении паренхиматозного поражения ЦНС **рекомендовано** проведение программы лечения R-СНОР (см. приложение А3.1) с добавлением 2–4 системных введений высоких доз метотрексата** (3,5 г/м²) [105].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Пациентам старше 65 лет и/или с наличием тяжелой сопутствующей патологии с впервые установленной ДВКЛ при одновременном выявлении поражения оболочек головного/спинного мозга (нейролейкемии) **рекомендовано** проведение программного лечения по схеме R-СНОР с выполнением интратекальных введений противоопухолевых препаратов (#метотрексат** 15 мг, цитарабин** 30 мг, #дексаметазон** 4 мг) дважды в неделю до полной санации ликвора с последующими интратекальными введениями препаратов 1 раз в месяц до завершения программы иммунотерапии с последующим введением метотрексата** в высоких дозах [91].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий: 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 пациента, наличии

значимого плеврита/асцита возможно использование системного метотрексата** в конце лекарственного лечения (2 введения препарата с перерывом в 15 дней).

Беременным пациенткам профилактика рецидива в ЦНС проводится без введения #метотрексата** [92]

- Пациентам в возрасте старше 65 лет и/или с сопутствующей патологией, с впервые выявленной ДВККЛ не являющимися кандидатами на проведение интенсивной терапии, при наличии факторов неблагоприятного прогноза (PI=3-5, non-GCB вариант, распространенные стадии, наличия перестройки генов с-MYC, BCL2, BCL6, мутации в гене TP53 и других) в качестве альтернативных режимов **рекомендуется** программы SMART-START или R-ЕРОСН/R-НМА [98, 106–109].
- **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**
- **Комментарий:** При проведении программы SMART-START особое внимание уделяется наиболее хрупким (frail) пациентам с кардиальной патологией. При наличии на начало терапии, имеющейся в анамнезе, возникшей в ходе терапии или при высоком риске развития кардиальной патологии с нарушением ритма, возможна замена #ибрутиниба** на #акалабрутиниб** или #занубрутиниб, как на препараты с меньшей кардиальной токсичностью [98].
- Пациентам старше 80 лет, с выраженной сопутствующей патологией и/или с ослабленным соматическим статусом с впервые установленной ДВКЛ **рекомендуется** применение менее токсичных режимов иммунохимиотерапии (R-CVP, BR, R-miniCHOP — см. приложение А3.1.1) [110–115]
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

3.2 Первая линия терапии первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфомы у взрослых

- Пациентам старше 18 лет с установленным диагнозом ПМВКЛ **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов иммунохимиотерапии на выбор лечащего врача (см. приложение А3.1) [116–123]:
 - DA-ЕРОСН-R
 - R-МАСОР-В
 - R-СНОР
 - R-mNHL-BFM-90/R-ЕРОСН (программа ПМЛ-16)

- R2-mNHL-BFM-90/R2-EPOCH (программа ПМЛ-19)

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств —3).

Комментарий: *эффективность и преимущества в достижении противоопухолевого ответа, показателей ВВП и ОВ режимов R-MACOP-B и R-DA-EPOCH над режимом R-СНОР продемонстрированы в нескольких международных и отечественных проспективных и ретроспективных исследованиях. Программа R-MACOP-B рассчитана для использования в условиях дневного стационара. Программы ПМЛ-16 и ПМЛ-19 продемонстрировали высокую эффективность в отечественном проспективном исследовании. Достижение 100% общей и безрецидивной выживаемости вне зависимости от стадии и факторов прогноза, без применения консолидирующей лучевой и высокодозной терапии, дает основание для отказа от консолидации у больных с остаточными образованиями в средостении [98, 127].*

- Пациентам старше 18 лет с установленным диагнозом ПМВКЛ при полном метаболическом ответе (1-3 балла по шкале Deauville) после индукционной химиотерапии по программам R-DA-EPOCH, R-mNHL-BFM-90/R-EPOCH и R2-mNHL-BFM-90/R2-EPOCH показано наблюдение. [98, 127, 128, 332, 333].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам старше 18 лет с установленным диагнозом ПМВКЛ с исходным массивным поражением средостения при полном метаболическом ответе по данным ПЭТ/КТ только после стандартной индукционной химиотерапии по программе R-СНОР и MACOP-B рекомендовано проведение консолидирующей дистанционной лучевой терапии на зону поражения в средостении СД 30-36 Гр за 15-18 фракций [37, 116–121, 359, 360].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

• Пациентам старше 18 лет с установленным диагнозом ПМВКЛ при частичном метаболическом ответе по данным ПЭТ/КТ (4-5 балла по шкале Deauville) и подтверждении активного опухолевого процесса на основании биопсии показано проведение ВДХТ [335].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Для улучшения результатов иммунохимиотерапии пациентам старше 18 лет с впервые установленным диагнозом ПМВКЛ может быть **рекомендовано** применение в 0-й день цикла #пембролизумаба** 10 мг/кг массы тела или 200 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии или #ниволумаба** фиксированной дозе 240 мг или 40 мг в виде 60-минутной внутривенной инфузии [98,125–126, 342].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам старше 18 лет при невозможности выполнения ВДХТ следует рассмотреть проведение дистанционной лучевой терапии на остаточный массив опухоли в СД 40-48 Гр [335].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам младше 18 лет с установленным диагнозом ПМВКЛ рекомендована терапия DA-EPOCH-R [336]
- Пациентам старше 18 лет с впервые установленной медиастинальной лимфомой серой зоны (МЛСЗ) **рекомендовано** проведение режима иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH с включением #дакарбазина** 375 мг/м² в/в однократно в 5-й день цикла (MGZL-2017) (схема протокола с указанием доз препаратов указана в приложении А3) [98].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *одновременно с началом химиотерапии по по схеме R-DA-EPOCH с включением #дакарбазина** необходимо обсудить больного с одним из трансплантационных центров на предмет возможности и необходимости выполнения аутоТГСК [98].*

- Для пациентов старше 18 лет с впервые диагностированной медиастинальной лимфомой серой зоны (МЛСЗ) в качестве альтернативной программы **рекомендуется** проведение программы МЛСЗ-16 (индукция 2 блоками А R-m-NHL-BFM-90, далее 4 курса R-ВЕАСОРР-14) (схема протокола с указанием доз препаратов указана в приложении А3) [98].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Учитывая, что МЛСЗ объединяет в себе характеристики двух агрессивных лимфом, рационально объединить в единую гибридную программу терапии два различных подхода, зарекомендовавших себя как наиболее эффективные при ПМВКЛ и ЛХ.

3.3 Лечение первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) у взрослых

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет без тяжелой сопутствующей коморбидности с впервые верифицированной ПЛЦНС **рекомендовано** лечение с включением высоких доз метотрексата** (≥ 3000 мг/м²) (см. приложение А3.1) [129–133].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Применение химиотерапии значительно улучшило результаты лечения ПЛЦНС. Выбор лекарственных препаратов для лечения ПЛЦНС обусловлен их активностью при НХЛ и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Стандартные протоколы (СНОР, МАСОР-В), применяемые при лечении других форм НХЛ, не эффективны для ПЛЦНС, поскольку входящие в них лекарственные средства не могут проникать через ГЭБ. К препаратам, проникающим через ГЭБ, относят метотрексат**, цитарабин**, прокарбазин**, винкристин**, кармустин**, ломустин**, #тиотена [134, 137] циклофосфамид**, этопозид**, #цисплатин** и глюкокортикоиды (программы лечения с указанием доз представлена в приложении А3) [129–136]. МТХ** в высоких дозах является одним из наиболее часто используемых препаратов для лечения ПЛЦНС. Доза МТХ** ≥ 1 г/м² уже обеспечивает необходимую лечебную концентрацию в головном мозге, а доза $\geq 3,5$ г/м² — в ликворе. На основании полученных данных наиболее эффективными режимами лечения признаны монотерапия высокими дозами МТХ** (от 3 до 8 г/м²) и комбинация его с другими противоопухолевыми препаратами. Предпочтительными индукционными режимами химиотерапии у взрослых больных ПЛЦНС являются протоколы R-MPV и RL-MPV. Перед каждым курсом химиотерапии при отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение спинномозговых пункций и с интратекальным введением 3 противоопухолевых препаратов (цитарабин** 30 мг, #метотрексат** 15 мг, #дексаметазон** 4 мг). При выявлении в дебюте нейролейкемии спинномозговые пункции проводятся до трехкратного

получения санированной СМЖ, далее перед каждым курсом химиотерапии. Индукционный режим R-MPV включает комбинацию ритуксимаба**, метотрексата**, винкристина**, прокарбазина** (см. схемы протоколов). Индукционный режим протокола «CNS-2021» RL-MPV включает комбинацию ритуксимаба**, метотрексата**, винкристина**, прокарбазина** и #леналидомида** (см. схемы протоколов) [137–139]. При отсутствии прокарбазина** рекомендовано проведение курса R-MV с добавлением #леналидомида** 25 мг/сутки или #ибрутиниба** или, #акалабрутиниба** или #занубрутиниба в течение 10 дней каждого цикла [334]

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет без тяжелой сопутствующей коморбидности с впервые верифицированной ПЛЦНС **рекомендована консолидация ауто-ТГСК в высокодозных режимах кондиционирования** (см. приложение А3.1) [137–139].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

По результатам проведенной в ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ в период с 2017 по 2019 гг. клинической апробации 2017.47.1 «Метод улучшения эффективности программной химиотерапии первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы ЦНС» у 18 пациентов было показано преимущество использования индукционной программы R-MPV с последующей ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ТВС для молодых больных ПЛЦНС. Достижение полных ремиссий (100%), вероятность 2-летней общей выживаемости (90%, медиана не достигнута) и 2-летней безрецидивной выживаемости (90%, медиана не достигнута) в данной прогностически неблагоприятной группе больных свидетельствует о высокой эффективности протокола, при низкой степени прогнозируемых осложнений (инфекционных и токсических) — 30% [140, 141]. Режим кондиционирования ТВС включает тиотепу, #бусульфан** [134, 137], циклофосфамид** (см. схемы протоколов). Достижение полной ремиссии не является обязательным критерием перед выполнением ауто-ТГСК. Полученные результаты превосходят также результаты применения стандартного режима кондиционирования (ВЕАМ) перед ауто-ТГСК для больных первичной лимфомой ЦНС: частота рецидивов при применении режима ВЕАМ составляет 50% против 10% при использовании схемы ТВС [142].

*В связи с нерегулярностью поставок тиотены в 2021 году в ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ был разработан новый протокол «CNS-2021» Индукционный режим протокола «CNS-2021» RL-MPV включает комбинацию ритуксимаба**, метотрексата**, винкристина**, прокарбазина** и #леналидомида** (см. схемы протоколов). Режим кондиционирования ВВС включает #кармустин** (Arshad et al., 2023), #бусульфан** [134, 137], циклофосфамид** [139].*

- Пациентам в возрасте от 18 лет с ПЛЦНС при отсутствии возможности проведения ВХТ и ауто-ТГСК рекомендовано проведение этапа консолидации ремиссии по одной из следующих терапевтических стратегий:
 - химиотерапия с включением высоких доз цитарабина** +/- высокие дозы метотрексата** (см. приложение А3.1) [130,143]
 - проведение лучевой терапии на весь головной мозг дозой 23,4–24 Гр за 12 фракций [135].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: *в настоящее время отсутствуют сведения о преимуществе того или иного варианта терапии на этапе консолидации ремиссии при ПЛЦНС. Однако, показания для проведения лучевой терапии на головной мозг должны быть ограничены отдельными случаями в виду высокой вероятности развития, отдаленной нейротоксичности. В клинический объём облучения (СТV) следует включать весь головной мозг, зрительные нервы и задние отделы глазных яблок (1/3) даже при отсутствии признаков поражения глаз. При выявлении внутриглазного поражения в объём облучения следует включать оба глазных яблока. Нижняя граница полей облучения должна быть расположена на стыке костей черепа и С1 позвонка, отступ СТV - РTV (планируемый целевой объём) составляет 3–5 мм. Предлучевая подготовка и ЛТ на головной мозг должны проводиться в индивидуальной фиксирующей маске для точности укладки [146].*

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет без тяжелой сопутствующей коморбидности с впервые верифицированной ПЛЦНС, после применения программы RL-MPV и ауто-ТГСК рекомендовано проведение поддерживающей терапии #ниволумабом**, #пембролизумабом** через 3 месяца после ауто-ТГСК в течение 6 месяцев [139].

- **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

- Пациентам в возрасте от 18 до 65 лет с впервые верифицированной ПЛЦНС, которым по тем или иным причинам невозможно проведение терапии с включением высоких доз метотрексата** (≥ 3000 мг/м²), **рекомендована** терапия комбинацией #леналидомида** 25 мг/сутки, ритуксимаба 375 мг/м², #ибрутиниба** 560 мг/сутки/#акалабрутиниба**/#занубрутиниба и #ниволумаба** 2 мг/кг [334, 144, 349-351, 353-354] (см. приложение А3).

*Рекомендовано назначение препаратов в стандартных дозах: #леналидомид** 25 мг/сутки в течение 21 дня [349], #ибрутиниб** в дозе 560 мг/сутки [350], #ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 недели [351], ритуксимаб** 375 мг/м² в/в в 1 день каждого цикла в течение 6-12 месяцев [349]. (не применяется у детей). При наличии сопутствующей кардиальной патологии рационально назначение #акалабрутиниба** в дозе 200 мг/сутки [353] или #занубрутиниба в дозе 320 мг/сутки [354].*

- **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Пациентам в возрасте от 18 лет с впервые верифицированной ПЛЦНС, которым по тем или иным причинам невозможно проведение терапии с включением высоких доз #метотрексата** (≥ 3000 мг/м²), **рекомендована** терапия комбинацией #темозолотида** и ритуксимаба** (см. приложение А3.1) [145]. (не применяется у детей)

- **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендовано пациентам в возрасте от 18 лет с ПЛЦНС при проведении ЛТ назначение #мемантина** в течение 24 недель (во время ЛТ и после неё) для улучшения когнитивных процессов. Рекомендуется пероральный приём #мемантина** по схеме: 1-я неделя – 5 мг 1 раз в день, 2-я неделя – 5 мг 2 раза в день, 3-я неделя - 10мг утром и 5мг вечером, 4-24 недели – 10 мг 2 раза в день . [150, 361, 362, 366].

- **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Комментарий: целесообразно рассмотреть проведение ЛТ с паллиативной целью у больных с ПЛЦНС (облучение всего головного мозга дозой 24–36 Гр за 12–18 фракций

+/- последующий «буст» на отдельные опухолевые очаги до суммарной дозы 44-46 Гр) [146].

3.4 Первая линия терапии ДВКЛ у детей и подростков до 18 лет

- Пациентам до 18 лет с установленным диагнозом агрессивной нефолликулярной В-клеточной лимфомы (ДВКЛ, ЛБ или ПМВКЛ) **рекомендовано** проведение многокомпонентной полихимиотерапии на основе протоколов группы ВФМ (см. приложение А3.1) в зависимости от групп риска (см. раздел 7.5) с включением ритуксимаба** [151].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий: при сохраняющемся остаточном образовании после 4 блока пациенту рекомендовано провести контрольное обследование (ПЭТ/КТ и/или биопсию остаточного образования), в сомнительных случаях — обе процедуры. Если нет данных об активном опухолевом процессе, продолжают курсы АА–ВВ–СС. **При подтверждении витальной опухоли проводится аферез ПСК, блок ICE и аутоТГСК.** При инициальном поражении ЦНС (особенно при наличии инфильтративных очагов) больным после блока АА проводится эндолюмбальная терапия (по 2 введения в течение одного блока в полной возрастной дозе трех препаратов, кроме введений на блоке СС) или интравентрикулярная терапия в резервуар Оммайя.

3.5 Лечение лимфомы Беркитта у взрослых

Лечение ЛБ проводится в кратчайшие сроки и в режиме оказания неотложной медицинской помощи [24,152].

- Пациентам старше 18 лет с ЛБ **рекомендуется** экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома [24, 152].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам старше 18 лет с ЛБ при наличии острой почечной недостаточности **рекомендуется** проводить ХТ на фоне ежедневных сеансов гемодиализа [153].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам старше 18 лет с ЛБ **рекомендуется** в качестве основного метода лечения импульсная высокоинтенсивная ХТ +/- ритуксимаб** (см. приложение А3.1) [154].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: *при редко встречающихся локальных стадиях заболевания количество курсов ХТ редуцировано в соответствии с протоколами. К факторам плохого прогноза, требующим интенсификации терапии, относят: поражение КМ и ЦНС, повышение ЛДГ >2 верхних границ нормальных значений, поражение почек, костей (мультифокальные очаги), размер опухоли более 10 см.*

- Пациентам старше 18 лет с ЛБ в 1-й линии лечения **рекомендуется** применение интенсивной терапии по программе ЛБ-М-22 (R-mNHL-BFM-90/R-EPOCH) [98].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *В программе предусмотрены две ветки. В одной ветке проводятся 4 блока А, С в соответствии с представленным ранее протоколом ЛБМ-04. В другой ветке предусмотрена возможность проведения только 2 курсов блоковой терапии (А и С) с последующей консолидацией 2 курсами R-EPOCH при: а) плохой переносимости, развитии тяжелых инфекционных осложнений; б) при локальной стадии или полностью резецированной опухоли (I, II).*

- Пациентам старше 18 лет с ЛБ в 1-й линии лечения **рекомендуется** применение интенсивных протоколов ХТ: R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04+/-R, LMB 95, CODOXM/IVAC+/-R, (схемы см. в приложении А3.1) [24].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *основным правилом в терапии ЛБ является соблюдение принципа «доза-интервал», т. е. проведение курса в полных дозах с соблюдением межкурсового интервала. За исключением ситуаций развития жизнеугрожающих осложнений, не рекомендуется прерывать начатый курс ХТ. В исключительных*

случаях при наличии тяжелых инфекционных осложнений, с которыми не удалось справиться к окончанию межкурсового перерыва, возможно увеличение интервала между курсами.

- Пациентам старше 18 лет с ЛБ **не рекомендуется** проведение терапии по схеме R-СНОР вследствие ее неэффективности [24].
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).
- Пациентам старше 55 лет без поражения ЦНС (не кандидатам для интенсивной ХТ) **рекомендуется** проведение лечения по протоколу R-DA-EPOCH (см. приложение А3.1) [155].
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).
- Всем пациентам с ЛБ **рекомендуется** устанавливать центральный венозный катетер для проведения ХТ и сопроводительной терапии [24].
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).
- Пациентам с ЛБ старше 18 лет при применении высоких доз метотрексата** рекомендованы контроль его элиминации (определение концентрации в сыворотке!) и коррекция дозы кальция фолината** ежедневно до нормализации показателей [24].
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).
- Пациентам с ЛБ старше 18 лет с массивным экстрамедуллярным опухолевым поражением (органов средостения, брюшной полости и др.) рекомендовано проведение профилактики тромботических осложнений под контролем коагулограммы (ориентировочного исследования гемостаза) согласно существующим протоколам профилактики венозных тромбоэмболических осложнений [62].
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).
- Пациентам с ЛБ старше 18 лет **рекомендуется** обязательная профилактика нейтролейкемии путем интратекального введения 3 противоопухолевых

препаратов (цитарабин** 30 мг, #метотрексат** 15 мг, #дексаметазон** 4 мг) 1 раз за курс в течение всего периода терапии [24].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: лечение нейтролейкемии должно выполняться в соответствии со стандартными правилами: спинномозговые пункции с введением противоопухолевых препаратов выполняют 3 раза в неделю до получения 3 нормальных анализов ликвора связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них. На последующих блоках ХТ (после санации ликвора) спинномозговые пункции с интратекальным введением противоопухолевых препаратов проводят дважды за курс.

Беременным пациенткам профилактика рецидива в ЦНС проводится без введения #метотрексата** [92]

- **Не рекомендуется** пациентам с ЛБ старше 18 лет алло-ТГСК в связи с рисками, обусловленными выполнением трансплантации [156].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Лучевая терапия при лимфоме Беркитта не проводится, за исключением паллиативной терапии и особых ситуаций, когда проведение химиотерапии невозможно.

• **3.6 Лечение плазмобластной лимфомы у взрослых**

- Пациентам в возрасте с 18 до 65 лет с впервые выявленной плазмобластной лимфомой (ПБЛ) при отсутствии мутаций в гене TP53 без тяжелой сопутствующей патологии **рекомендуется** терапия по программе mNHL-BFM-90 (4 блока А) в комбинации с #леналидомидом** [98, 157, 158].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: Диагностика и лечение ПБЛ представляет сложность в связи с редкостью данной нозологии и отсутствием рандомизированных исследований. Программа СНОР не эффективна. Незначительное преимущество получено при применении более интенсивных программ (hurerc-SVAD, EPOCH, CODOX-M/IVAC). По аналогии с множественной миеломой #леналидомид** демонстрирует эффективность в лечении ПБЛ как в комбинации с химиотерапией, так и в монотерапии. Проведение интенсивных

программ терапии рекомендовано в специализированных гематологических отделениях, в составе региональных/областных/районных стационаров, которые лицензированы для оказания высокотехнологичной медицинской помощи гематологического/онкологического профиля и обеспечены адекватной трансфузионной, реанимационной, диализной и другими службами.

- Пациентам в возрасте с 18 до 65 лет с впервые выявленной плазмобластной лимфомой (ПБЛ) у которых выявлена мутация в гене TP53, без тяжелой сопутствующей патологии, при наличии совместимого донора после интенсивной терапии по программе mNHL-BFM-90 (2 блока А) в комбинации с #леналидомидом** **рекомендуется** выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [98].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий *Проведение алло-ТГСК возможно только после предварительного обсуждения и одобрения в одном из специализированных трансплантационных центров, при наличии подходящего донора и при условии достижения ремиссии на индукционной терапии. Процедуру алло-ТГСК необходимо планировать как можно раньше с момента диагностики заболевания.*

- Пациентам старше 18 лет с впервые выявленной ПБЛ может быть рекомендован режим EPOCH с добавлением #бортезомиба** (программа представлена в приложении А3) [159–162].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: *перед началом лечения ПБЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов необходим прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный, имеющего опыт ведения больных с ВИЧ-инфекцией. Одновременно с началом химиотерапии необходимо обсудить больного с одним из трансплантационных центров на предмет возможности и необходимости выполнения аутоТГСК.*

3.6 Лечение рецидивов агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом у взрослых

- Пациентам от 18 до 65 лет с рецидивами/рефрактерными формами агрессивных нефоликулярных В-клеточных лимфом без значимой коморбидности **рекомендуется** проведение интенсивных программ противорецидивной терапии по одной из следующих схем:
 - R-DHAP [163] **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**
 - R-ESHAP [164] **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**
 - R-ICE [165] **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**
 - R-GDP [166] **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**
 - R-GemOx [167] **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)**
 - R-DHAX [168] **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)**
 - R-MINE [169] **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)**
 - #Полатузумаб ведотин + R-ICE [170] (только для ДВКЛ)
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).
 - Глофитамаб монотерапия [185] (только для ДВКЛ)
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).
 - Глофитамаб-GemOx [187] (только для ДВКЛ)
Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: препараты, используемые в данных схемах лечения, не оказывают повреждающего влияния на стволовые гемопоэтические клетки и не ухудшают качество сбора стволовых клеток для аутотрансплантата.

- Пациентам от 18 до 65 лет с рецидивами/рефрактерными формами агрессивных нефоликулярных В-клеточных лимфом без значимой коморбидности в случае достижения противоопухолевого ответа на противорецидивную терапию при

наличии возможности **рекомендуется** проведение высокодозной химиотерапии с трансфузией гемопоэтических клеток аутологичных [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: тактика лечения рецидивов у пациентов после ВДХТ с аутоТГСК определяется физическим состоянием пациента, а также объемом проведенного ранее лечения. У молодых пациентов с хорошим соматическим статусом можно рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК (алло-ТКМ). Предлагается рассмотреть вопрос об участии пациентов данной группы в клинических исследованиях.

- Пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ДВКЛ старше 65 лет и/или со значимой коморбидностью и не являющимся кандидатами на проведение ВДХТ с ауто-ТГСК **рекомендовано** проведение менее интенсивных режимов химиотерапии/иммунохимиотерапии второй и последующих линий терапии, таких как:

- R+/-GemOx [167, 173] **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**
- BR [174, 175],
- R+/-CEPP [176],
- R+/-GDP [166, 177],
- R+/-#Гемцитабин** + #винорелбин** [178],
- #Полатузумаб ведотин + BR [179],
- Ритуксимаб**+ #ибрутиниб**+ #леналидомид** (при non-GCB, при отсутствии других доступных опций) [180]
- #Глофитамаб монотерапия [185, 186]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- #Глофитамаб-GemOx [187]

(Схемы курсов подробно представлены в приложении А3.1.3.)

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

- Пациентам с рецидивами/рефрактерными формами ДВКЛ, у которых рецидив был диагностирован более чем через 6 месяцев после предшествующего

введения препарата, **рекомендовано** добавление к противорецидивной терапии ритуксимаба** [89].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам старше 18 лет с рецидивами/рефрактерными формами ПМВКЛ **рекомендовано** применение #пембролизумаба** в дозе 200 мг каждые 3 недели в монорежиме или комбинации с платиносодержащими курсами 2 линии или #ниволумаба** в дозе 240 мг в/в с #брентуксимабом ведотином** 1,8 мг /кг в/в каждые 3 недели или курсами 2 линии терапии [98, 125, 181, 126, 337, 338]

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

- Пациентам старше 18 лет с рецидивами/рефрактерными формами ПМВКЛ с поражением ЦНС рекомендовано применение 2 курсов по программе ДНАР с интеграцией #ниволумаба** 40 мг/сутки, #леналидомида** 25 мг/сутки, #прокарбазина** 100 мг с последующей с трансфузией гемопоэтических клеток аутологичных в режиме кондиционирования ТВВ (#тиотепа 400 мг/сутки, кармустин** 400 мг/сутки, #бусульфан** 4 мг/кг) [352] (см. приложение А3.1)

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам старше 18 лет с рецидивами/рефрактерными формами ПЛЦНС, развившимися после тотального облучения головного мозга **рекомендовано** в зависимости от физического и неврологического статуса, возраста, сопутствующих заболеваний проведение системной химиотерапии (повторное введение высокодозного метотрексата** 3500 мг/м² в/в кап., день 1, цитарабина** 2000 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2–3 с /или без ритуксимаба** [130], #темозоломид** с/или без ритуксимаба**, #топотекан, ДНАР, высокие дозы цитарабина**) с или без высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток , или повторного облучения или паллиативной помощи (схемы и дозы препаратов указаны в приложении А3.1.5) [129, 130, 182–184].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: *пациентам, получившим в первой линии режимы с высокодозным метотрексатом**, без лучевой терапии, выбор между назначением системной химиотерапии или облучения зависит от длительности ответа на ХТ первой линии: если эффект сохраняется относительно долго (1 год и больше), рекомендуется возобновление ХТ, того же или иного режима. Если ответ был коротким или не получен вообще, рекомендуется выполнение ЛТ: на весь головной мозг или вовлеченные области с/или без системной терапии. В иных случаях, как опция рассматривается паллиативная терапия, для отдельных групп пациентов — ВДХТ с аутоТГСК.*

- Пациентам старше 18 лет с рецидивом или рефрактерным течением ДВКЛ (в том числе трансформировавшимися из ФЛ и ЛМЗ), которые ранее получили как минимум две линии системной терапии, **рекомендована** монотерапия глофитамабом [185].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий: *Эффективность фиксированной монотерапии препаратом глофитамаб оценивали в исследовании NP30179 – открытом несравнительном многоцентровом многокогортном клиническом исследовании с участием 155 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, которые ранее получили как минимум две линии системной терапии. Все пациенты ранее получали химиотерапию и CD20 (кластеры дифференцировки 20) ингибиторы; 33.5% пациентов ранее прошли терапию на основе Т-клеток с химерным рецептором антигена (CAR) и 18.1% пациентов прошли процедуру трансфузией гемопоэтических клеток аутологичных. У большинства пациентов (89.7%) заболевание было рефрактерным; 58.7% пациентов имели первично рефрактерное заболевание и 84.5% пациентов были рефрактерны к последней ранее проведенной терапии и 88.5% пациентов, которые ранее получали терапию CAR, были к ней рефрактерны. Основным показателем оценки эффективности была частота полного ответа на лечение согласно оценке независимого наблюдательного комитета с использованием критериев Лугано 2014 г., которая составила 40% [185]. При дополнительном наблюдении было продемонстрировано, что медиана длительности полного ответа составила 26,9*

месяца, 80,7% пациентов с полным ответом были живы при медиане наблюдения 1,5 года [186].

- Пациентам старше 18 лет с рецидивом или рефрактерным течением ДВКЛ, которые ранее получили как минимум одну линию системной терапии, рекомендована терапия глофитамабом в комбинации с #гемцитабином** и #оксалиплатином** (Glofit-GemOx) (программа терапии с указанием доз препаратов указана в приложении А3) [187].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: Эффективность и безопасность комбинации препарата глофитамаб с #гемцитабином** и #оксалиплатином** (Glofit-GemOx) оценивали в сравнии с комбинацией ритуксимаб**, #гемцитабин**, #оксалиплатин** (R-GemOx) в исследовании STARGLO – открытом многоцентровом рандимизированном клиническом исследовании с участием 274 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, которые ранее получили как минимум одну линию системной терапии. Все пациенты расценивались как некандидаты на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, 62,8% получили одну линию терапии, 37,2% - две и более линии терапии. У большинства пациентов (55,8%) заболевание было первично рефрактерным и 60,6% пациентов были рефрактерны к последней ранее проведенной терапии. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость; вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования по оценке независимого комитета, а также частота полного ответа. При первичном анализе результатов было продемонстрировано значимое преимущество препарата глофитамаба в комбинации с #гемцитабином** и #оксалиплатином** в отношении ОБ (ОР: 0,59; 95% ДИ: 0,40-0,89; $p = 0,011$). Значимое преимущество этой комбинации также было отмечено в отношении при ВВП (ОР: 0,37; 95 % ДИ: 0,25-0,55; $p < 0,0001$) и частоте ПО (50,3 против 22,0 %; 95 % ДИ: 16,3-40,3; $p < 0,0001$). По завершении терапии всеми пациентами был проведён последующий анализ, где глофитамаб в комбинации с #гемцитабином** и #оксалиплатином** продемонстрировал преимущество в отношении медианы ОБ (25,5 против 12,9 месяца; ОР: 0,62; 95 % ДИ: 0,43-0,88), медианы ВВП (13,8 против 3,6 месяца; ОР: 0,40; 95 % ДИ: 0,28-0,57) и частоте достижения ПО (58,5 против 25,3 %;

95 % ДИ: 19,7-44,4; $p < 0,0001$) по сравнению с комбинацией ритуксимаб**, #гемицитабин**, #оксалиплатин**, соответственно [187].

- Пациентам старше 18 лет с рецидивами/рефрактерными формами агрессивных В-клеточных лимфом (ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ) после 2-х линий терапии, или при наличии мутаций в гене *TP53* и при рефрактерности к 1 линии терапии, может быть **рекомендована** CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) клеточная терапия [188–191].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: В международном рандомизированном исследовании III фазы ZUMA-7 было показано, что у пациентов старше 18 лет с рецидивом/рефрактерностью агрессивных В-клеточных лимфом, применение анти-CD19 CAR-T клеток по сравнению со стандартной противорецидивной терапией позволяет значительно повысить частоту достижения общего ответа (83% против 50%) и полной ремиссии (65% против 32%). При медиане наблюдения 24,9 месяцев 2-летняя ОВ и БПВ составили 61% против 52%, соответственно [192]. Результаты еще одного международного многоцентрового рандомизированного исследования (TRANSFORM) продемонстрировали высокую эффективность применения анти-CD19 CAR-T клеток у пациентов с р/р ДВКЛ по сравнению со стандартной терапией второй линии: медиана бессобытийной выживаемости составила 10 мес. против 2,3 мес., соответственно [192, 193].

- У больных старше 18 лет при рецидивах агрессивных лимфом **рекомендуется** рассмотреть проведение локальной лучевой терапии с консолидирующей или лечебной целью на зону рецидива. Возможность её проведения, суммарные дозы ЛТ зависят от характера рецидива, состояния пациента, проведенной ранее лучевой терапии [363].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Показания к лучевой терапии определяются программой проведенного первичного лечения и характером рецидива (локальный или генерализованный), подтвержденным ПЭТ/КТ, длительностью предшествующей ремиссии, тяжестью состояния больного, сопутствующими заболеваниями. В целом, при локальном и генерализованном рецидиве

показания к лучевой терапии и ее параметры аналогичны таковым при лечении локальных распространенных стадий агрессивных лимфом. Определенные трудности могут возникнуть при рецидивах в ранее облученных очагах лимфомы, однако умеренные СД, применяемые в настоящее время у большинства больных агрессивными лимфомами, и высокий технический уровень современной лучевой терапии, позволяют в большинстве случаев проводить повторную лучевую терапию

3.7 Особенности ведения беременных пациенток старше 18 лет

Тактика ведения беременности у женщин старше 18 лет с агрессивной лимфомой зависит от трёх слагающих: агрессивности лимфомы, времени возникновения заболевания (I, II, III триместр беременности) и желания женщины сохранить ребенка. Возможны следующие варианты тактики ведения:

1. прерывание беременности
 2. проведение лечения во II–III триместрах беременности
 3. отсрочка лечения до послеродового периода
- Беременным женщинам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ **рекомендуется** проведение химиотерапии схемами R-CHOP или R-DA-EPOCH в зависимости от варианта лимфомы и факторов неблагоприятного прогноза [59, 194, 195].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Беременным женщинам старше 18 лет **не рекомендуется** назначение препаратов группы антимагнетоболитов (L01B по АТХ классификации) [92].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Беременным женщинам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ **рекомендовано** проводить расчет дозы препаратов аналогично тому, как это делается при расчете дозы для небеременных пациенток [196]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Не рекомендовано** проводить лучевую терапию во время беременности у женщин старше 18 лет [197]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *согласно данным международной комиссии по радиологической защите при воздействии на беременную женщину излучением дозой 100–200 мГр существует высокий риск развития пороков центральной нервной системы плода. Более низкие дозы облучения могут привести к развитию ЗРП, возникновению онкологического заболевания у ребенка в раннем детстве, нарушению фертильности.*

- Беременным женщинам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ **рекомендовано** проводить родоразрешение после 37 недель беременности в тех случаях, если пролонгирование беременности до этого срока не несет серьезную угрозу для здоровья матери и плода [198]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Беременным женщинам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ **рекомендовано** завершить химиотерапию за 2 недели до предполагаемого срока родоразрешения (не позднее 35–36 недель беременности) в связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и плода [198, 199]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Женщинам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ при наличии показаний **рекомендовано** продолжение специфической терапии через 1-2 недели после неосложненного родоразрешения путем кесарева сечения или 5 – 7 дней после родов через естественные родовые пути [59,339-341]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: *лечение агрессивной лимфомы при наличии показаний может быть продолжено сразу после родов через естественные родовые пути и через 1 неделю после неосложненной операции кесарева сечения [200]*

- Женщинам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ которым показано продолжение противоопухолевого лечения после родоразрешения, **рекомендовано** подавление лактации [196]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

3.8 Особенности ведения ВИЧ-инфицированных пациентов старше 18 лет

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ инфицированных ВИЧ, **рекомендуется** проводить терапию по соответствующим протоколам на фоне постоянного приема антиретровирусной терапии [201].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ инфицированным ВИЧ, **не рекомендуется** вводить ритуксимаб** при количестве CD4-клеток менее 100/мкл в связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них [201].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.9 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ после завершения всей программы лечения, **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 7.6 данных рекомендаций) [39, 202].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.10 Сопутствующая и сопроводительная терапия у взрослых

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, ПМВКЛ, DHL, DEL, ЛБ, ПБЛ с массивным опухолевым поражением, **рекомендуется** профилактика и лечение синдрома массивного лизиса опухоли: #аллопуринол** 10 мг/кг/сут и инфузионная терапия 3 л/м²/сут с защелачиванием раствора натрия гидрокарбоната** 40–80 ммоль/л под контролем диуреза [98, 203, 204].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ на фоне приема глюкокортикоидов **рекомендуется** проведение профилактики язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [205].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьёзных побочных эффектов терапии ГКС. В связи с ulcerогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв.

По результатам мета-анализа 300 работ [206], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. В настоящее время с антисекреторной целью для профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикоидами, применяются два класса препаратов: ингибиторы протонного насоса и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [207, 208].

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, **рекомендована** для профилактики тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов (блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов А04АА по АТХ классификации), глюкокортикоиды (#дексаметазон** Н02АВ по АТХ классификации), [209–211].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: выбор метода профилактики тошноты и рвоты определяется эметогенностью режима терапии, индивидуальным порогом тошноты и рвоты, сопутствующими заболеваниями.

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ при проведении курсов химиоиммунотерапии с высоким риском фебрильной нейтропении, превышающем 20% или с промежуточным риском ФН 10–20% с наличием факторов риска (возраст >65 лет; тяжелые сопутствующие заболевания; почечная, печеночная недостаточность; гемоглобин менее 12 г/дл; недостаточное питание; длительная нейтропения или ФН в анамнезе; отсутствие antimicrobial профилактики; ECOG ≥2; открытые раны или раневая инфекция; недавние обширные хирургические вмешательства;

женский пол; химиолучевая терапия; цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга; ВИЧ инфекция) **рекомендована** первичная профилактика фебрильной нейтропении колониестимулирующими факторами группы L03AA по АТХ классификации [212]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *лечебное и профилактическое назначение колониестимулирующего фактора: #филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или #пэгфилграстим** в дозе 6 мг или #эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей.*

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ после зафиксированного ранее эпизода ФН, дозолимитирующей афебрильной нейтропении (после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы) **рекомендована** вторичная профилактика фебрильной нейтропении колониестимулирующими факторами группы L03AA по АТХ классификации [212]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *профилактическое назначение колониестимулирующих факторов: #филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или #пэгфилграстим** в дозе 6 мг или #эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей.*

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ на фоне проведения химиотерапии и в мекурсовых интервалах **рекомендуется** проведение профилактики пневмоцистной пневмонии [213].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: препаратом выбора для профилактики пневмоцистной пневмонии является #ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]**, назначают по 480 мг ежедневно.[98]. [332] Использование ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм]** ежедневно одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*. Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jirovecii*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными пациентами.

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ с планируемыми интенсивными режимами химиотерапии **рекомендуется** устанавливать центральный венозный катетер для проведения ХТ и сопроводительной терапии (см. раздел 7.11) [214].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ с выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемией (перенесенная тяжелая инфекция, IgG <4 г/л) **рекомендовано** проведение заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным** 0,2–0,4 г/кг (J06BA по АТХ классификации) в/в каждые 3–4 недели в течение 12 месяцев для лечения вторичного иммунодефицита [48, 215].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: терапия проводится под контролем уровня IgG каждые 6 месяцев, пересмотр дозы #иммуноглобулина человека нормального** каждые 6 месяцев. После завершения терапии проводится пожизненное мониторинговое наблюдение уровня IgG 1 раз в год, в случае повторного снижения IgG <4 г/л проводятся повторные курсы заместительной терапии аналогичным препаратом в аналогичном режиме в течение 12 месяцев.

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и факторами риска тромботических осложнений с целью профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений **рекомендуется** применение антитромботических средств (B01 по АТХ классификации), методов физического воздействия (компрессионный трикотаж, пневмомассаж конечностей) [216, 217].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ при проведении противоопухолевой терапии при риске развития мукозита или при развитии мукозита **рекомендуется** с профилактической и лечебной целью применение глюкокортикоидов, соматостатина и аналогов, противодиарейных, кишечных противовоспалительных и противомикробных препаратов, противопротозойных препаратов с антибактериальной активностью, антибиотиков гликопептидной структуры, местных анестетиков, антидепрессантов, установка назогастрального зонда [218, 219].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *выбор метода профилактики и лечения мукозита определяется степенью тяжести и локализацией поражения.*

- Пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ при проведении противоопухолевой терапии для профилактики водно-электролитных нарушений **рекомендуется** нутритивная поддержка [220, 221].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- С пациентами старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ **рекомендуется** обсудить вопрос о возможности криоконсервации спермы или ооцитов/эмбрионов перед началом терапии [222].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- С пациентками старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ у которых планируется лучевая терапия на подвздошную область, **рекомендуется** обсудить вопрос о необходимости гомолатеральной овариопексии для защиты яичников [223].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: *овариопексия особенно показана, если ожидаемая доза облучения на яичники составит более 5 Гр, так как при этом может возникнуть длительная дисфункция яичника. Этого можно избежать, если лучевая терапия проводится с противоположных полей в СД 20 Гр и яичник находится, как минимум, на расстоянии 2 см от границы лучевой области.*

При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой. Процедура выполняется врачом-хирургом после консультации врача-радиолога до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Всем пациентам старше 18 лет с ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [224, 225].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: *специальных методов реабилитации при ДВКЛ, ПМВКЛ, ЛБ не существует. Реабилитация пациентов с ДВКЛ, ПМВКЛ, ЛБ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и медицинских психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.*

Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методов профилактики ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Пациентам старше 18 лет, завершившим лечение по поводу ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога с соблюдением следующей частоты обследований пациента — в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года — каждые 6 месяцев, в дальнейшем — ежегодно, после 5 лет — каждые 2 года [31, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки (КТ или рентгенография), УЗИ брюшной полости (комплексное) и периферических лимфатических коллекторов (Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона). Для пациентов, получавших антрациклины и родственные соединения и блеомицин** в сочетании с облучением средостения — исследование функции сердца (регистрация электрокардиограммы и ЭхоКГ) и легких (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков).

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику, представленному в табл. 5.1 [226].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий:

Таблица 5.1. График диспансерного наблюдения детей до 18 лет после завершения терапии по поводу ДВКЛ

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
--------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови. Визуальное исследование при заболеваниях органов кроветворения и крови. Пальпация при заболеваниях органов кроветворения и крови. Перкуссия при заболеваниях органов кроветворения и крови.	4–8х	4–8х	4х	2х	2х	Индивидуально
Общий (клинический) анализ крови	4х	4х	2х	2х	2х	
ультразвуковое исследование анатомической области (в зависимости от исходного объема поражения)	4х	4х	2х	2х	2х	
Компьютерная томография органов анатомической области (в зависимости от исходного объема поражения) Магнитно-резонансная Томография анатомической области (в зависимости от исходного объема поражения)	2х	2–1х	1х	1х	1х	

Комплекс исследований для диагностики нарушений функции щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
Регистрация электрокардиограммы, Эхокардиография		1х			1х	

Таблица 5.2. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение средостения	Доза антрациклинов и родственных соединений	ЭхоКГ
< 1 года	+	Любая	раз в год
	–	< 200 мг/м ²	каждые 2 года
		> 200 мг/м ²	раз в год
1–4 лет	+	Любая	раз в год
	–	< 100 мг/м ²	каждые 5 лет
		100–300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год
> 5 лет	+	< 300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год
	–	< 200 мг/м ²	каждые 5 лет
		200–300 мг/м ²	каждые 2 года
		> 300 мг/м ²	раз в год

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «гематология», «онкология» обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гематологом/онкологом и иными врачами-специалистами в центре стационарной и амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичном гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента агрессивных В-клеточных лимфом или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичный гематологический/онкологический кабинет, гематологическое/онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-гематолог/онколог амбулаторного или стационарного звена гематологической/онкологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с гематологическими/онкологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При выявлении агрессивной лимфомы или подозрении на неё в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с гематологическими/онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами/онкологами в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с агрессивными лимфомами, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает диагностику, лечение гематологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с агрессивными лимфомами, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами/онкологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «гематология», «онкология» определяются врачом-гематологом/онкологом/консилиумом врачей с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по причине тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине риска осложнений, связанных с программой лечения или

сопутствующими заболеваниями.

2. Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (необязательна, но желательна госпитализация в гематологический/онкологический стационар).
2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).
3. Развитие осложнений агрессивных нефолликулярных лимфом: симптомная лимфаденопатия и/или органомегалия с риском развития тяжелых осложнений, нейтролейкемия, специфический плеврит, хилоторакс, синдром компрессии верхней полой вены с признаками дыхательной недостаточности и другие осложнения, угрожающие жизни.
4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
2. Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей гематологическую/онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.
3. Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.
4. Решение врачебной комиссии об отсутствии показаний к пребыванию пациента в стационаре в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом

Нозологическая форма ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ устанавливается с учетом клинико-anamnestических данных, локализации опухолевого поражения, на основе детального морфологического, расширенного ИГХ-исследования, с использованием в ряде случаев молекулярных тестов.

Необходимый объем исследований для диагностики различных вариантов агрессивных В-клеточных лимфом подробно представлен в руководстве «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови» под редакцией Е.Н.Паровичниковой 2024г. [98]

7.2 Стадирование агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом

Стадирование ДВКЛ и ПМВКЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (табл. 7.3.1). Данная классификация не применима для ПЛЦНС. Диагноз ПЛЦНС формулируется с указанием локализации очага поражения без указания стадии.

Таблица 7.2.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) [227]:

Стадия	Поражение лимфоузлов	Экстранодальное поражение
Стадия I	Вовлечение одного ЛУ или одной группы ЛУ	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани без поражения ЛУ
Стадия II	Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы Стадия II bulky — стадия II с массивным поражением ЛУ	Локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани + поражение регионарных ЛУ по одну сторону диафрагмы
Стадия III	Вовлечение ЛУ по обе стороны диафрагмы или вовлечение ЛУ выше диафрагмы с поражением селезенки	
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ либо поражение экстранодального органа или ткани + поражение нерегионарных ЛУ	

Для определения распространенности опухолевого процесса при ЛБ используется стадирование по S.B. Murphy (аналогично — St. Jude)

I стадия: • одна локальная экстранодальная или нодальная, за исключением медиастиальной, абдоминальной или эпидуральной локализации

II стадия:

- одна экстранодальная опухоль с поражением региональных лимфоузлов
- две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных лимфоузлов
- исключаются медиастиальные, абдоминальные и эпидуральные опухоли

PIR — резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена)

PINR — не резецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)

III стадия:

- две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы
- две и более областей лимфоузлов по обе стороны диафрагмы
- все первичные внутригрудные опухоли (медиастиальные, плевральные)
- все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
- все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения

IV стадия:

- любая из перечисленных выше локализаций опухоли с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга (бласты <25%) и/или мультифокальным поражением скелета

Лимфома/лейкоз Беркитта (Стадия IV-ОЛЛ по типу L3):

- в костном мозге >25% опухолевых клеток

7.3 Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году и классификацией Лугано [202, 227].

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры лимфатических узлов:
 - a. $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см
 - b. $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5–1,1 см
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

Для ДВКЛ ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 3 месяцев или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия (ПРн) констатируется только у пациентов, которым не выполнялась ПЭТ-КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования, в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.
2. По другим показателям — соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.
2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.

3. В случае исходного поражения костного мозга статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или стабилизации)

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.
2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении — увеличение до 1,5 см и более.

Выполнение ПЭТ/КТ позволяет существенно повысить точность оценки эффективности лечения — у пациентов с резидуальными массами дифференцировать частичный и полный ответ на лечение, а также на ранних этапах диагностировать прогрессирование. При выполнении ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, оценка эффективности лечения проводится в соответствии со шкалой Deauville (см. приложение 2) [227, 230].

Ответ на лечение при ПЛЦНС должен оцениваться в соответствии с Международными рекомендациями 2005 г. [231]

Таблица 7.4.1 Международные критерии ответа на терапию ПЛЦНС.

Ответ на терапию	Визуализация структур мозга	Прием глюкокортикоидов	Результаты проверки зрения	Результат цитологии ликвора
Полный ответ	Нет накопления контраста	Нет	Норма	Негативный
Неподтвержденный полный ответ	Нет накопления контраста	Любая	Норма	Негативный

	Минимальное отклонение от нормы	Любая	Небольшие нарушения в пигментном эпителии сетчатки	Негативный
Частичный ответ	Уменьшение размеров опухоли на 50%	Не имеет значения	Небольшие нарушения в пигментном эпителии сетчатки или норма	Негативный
	Нет накопления контраста	Не имеет значения	Уменьшение клеток в стекловидном теле или инфильтрации сетчатки	Сохраняется патология или подозрение на патологию
Прогрессирование Заболевания	Увеличение размеров опухоли на 25% Новые очаги заболевания (ЦНС или другие лок.)	Не имеет значения	Рецидив или новое поражение глаз	Рецидив или появление признаков поражения

При выполнении ПЭТ/КТ головного/спинного мозга с 11С-метионином, оценка эффективности лечения по данным МРТ дополняется результатами ПЭТ/КТ. Использование ПЭТ/КТ с 11С-метионином у пациентов с поражением ЦНС по сравнению с изолированным применением МРТ или КТ повышает точность оценки эффективности лечения, а также диагностики рецидива в зоне резидуальной массы [56, 57]. Следует отметить, что на момент установления полного ответа пациент не должен принимать какие-либо кортикостероиды для системного применения в течение двух недель. Пациентам без значительных патологических изменений состава цереброспинальной жидкости в исходном периоде не требуется проведение анализа спинномозговой жидкости повторно при условии отсутствия отсроченных симптомов лептоменингеальной диссеминации.

7.5 Лучевая терапия при ДВКЛ у взрослых. Общие принципы

Для больных агрессивными В-клеточными лимфомами старше 18 лет, независимо от стадии, морфологического варианта и локализации, при достижении полной ремиссии после индукционной терапии по интенсивным протоколам (R-mNHL-BFM-

90, R-Hyper-CVAD и других,) лучевая терапия в качестве консолидации ремиссии **не проводится**. Для больных агрессивными В-клеточными лимфомами старше 18 лет при развитии рецидива после индукционной терапии по интенсивным протоколам (R-mNHL-BFM-90, R-Hyper-CVAD и других,) лучевая терапия может рассматриваться только как паллиативная помощь, при невозможности по разным причинам проведения химио- или клеточной терапии.

- Лучевая терапия у первичных пациентов старше 18 лет с агрессивными лимфомами рекомендуется как компонент комбинированного иммуно-химиолучевого лечения только для строго определенной группы больных после стандартной химиотерапии [321, 322].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий: ввиду того, что у больных ДВКЛ старше 18 лет с распространенными стадиями с полной ремиссией после химиоиммунотерапии (R-CHOP или сходными режимами) 5-летняя вероятность локального рецидива составляет не менее 50%, адъювантная лучевая терапия на отдельные опухолевые очаги показана только при наличии факторов риска локального рецидива (очаги с исходным размером ≥ 5 см или очаги меньшего размера с исходным $SUV_{max} \geq 15$) [322]. Независимо от морфологического варианта и первичной локализации лимфомы при достижении частичной ремиссии после химиоиммунотерапии проведение ЛТ позволяет достичь полного метаболического ответа (см. раздел 7.6).

- У рецидивных и рефрактерных больных старше 18 лет агрессивными лимфомами лучевая терапия эффективна и рекомендуется:

1) как адъювант к высокодозной химиотерапии, в том числе с трансфузией гемопоэтических клеток [324]. Рекомендуемые дозы 20-36 Гр в зависимости от локализации и предшествующего лучевого воздействия.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

2) как компонент подготовки пациента к CAR T-клеточной терапии [325]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

- У больных агрессивными лимфомами старше 18 лет в клинических ситуациях, угрожающих жизни (сдавнение дыхательных путей быстро растущей опухолью, пищевода, кишечника, мочевыводящих путей, желчных путей, спинного мозга и

т.п.), лучевая терапия может применяться, наряду с химиоиммунотерапией и хирургическим лечением по выбору онкологического консилиума.

Рекомендуется 3D-конформную ЛТ у больных старше 18 лет проводить на линейных ускорителях электронов с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы фотонами, электронами различных энергий или на протонном ускорителе с использованием протонного пучка. Объём и дозы лучевой терапии определяются в зависимости от первичной распространённости процесса — поражения лимфатических узлов, вовлечения и локализации экстранодальных очагов, объёма остаточной опухоли, а объём исходного поражения с определять с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с КТ [323].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- У больных старше 18 лет при отсутствии возможности выполнения ПЭТ-КТ **рекомендуется** использовать рентгеновскую компьютерную томографию (желательно с контрастным усилением). Данные исследования должны проводиться до и после завершения медикаментозного лечения для определения объёма и дозы предстоящего облучения [323, 328].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** при выборе программы ЛТ у больных старше 18 лет использовать технологию объёмного планирования (3D, 4D), позволяющую более точно определять границы опухоли. При выборе объёма облучения рекомендуется использование концепции ISRT («involved site radiotherapy»), включающей в зону ЛТ исходно поражённые лимфатические узлы и зоны экстранодального распространения, определяемые с помощью КТ или ПЭТ/КТ с отступами в зависимости от клинической ситуации [326].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** при отсутствии полной регрессии и/или наличии ПЭТ-позитивных опухолевых очагов проводить их дополнительное локальное облучение (“буст”) в дозе 6-10 Гр [327].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- При планировании облучения медицинским физиком должны быть рассчитаны гистограмма "доза-объем", позволяющие определять дозовые нагрузки на органы риска. При выборе программ облучения следует придерживаться Рекомендаций QUANTEC по ограничению дозы для нормальных тканей [329].

Комментарий: *Целесообразно регулярно проводить верификацию укладок пациентов и лечебных программ на аппарате для проведения ЛТ и использовать передовые технологии ЛТ, такие как ЛТ с модуляцией интенсивности (Intensity-modulated radiation therapy - IMRT), лучевую терапию с задержкой дыхания на вдохе, ЛТ с визуализацией (Image-guided radiation therapy - IGRT), демонстрирующие значительные и клинически значимые преимущества в снижении дозовой нагрузки на органы риска (такие как: сердце (включая коронарные артерии и клапаны), легкие, почки, спинной мозг, пищевод, костный мозг, молочные железы, желудок, мышцы, мягкие ткани, слюнные железы) и снижающие риск позднего повреждения нормальных тканей при одновременном достижении основной цели лечения - локального контроля опухоли.*

- **Рекомендуется** больным с лимфомой средостения старше 18 лет использование 3D конформной ЛТ с задержкой дыхания на глубоком вдохе [323, 328].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** у больных старше 18 лет для обеспечения гарантии качества ЛТ периодически проводить СВСТ (Cone-beam computed tomography) [323, 328].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** дистанционную лучевую терапию у больных старше 18 лет проводить на линейных ускорителях электронов. Режим облучения — классический — ежедневно, 5 раз в неделю, разовая доза — 1,8- 2,0 Гр, суммарная доза — 26–48 Гр в зависимости от клинической ситуации (145, 324, 325, 327, 328)

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: нецелесообразно начинать ЛТ в последний рабочий день недели, а завершать – в первый рабочий день недели, т. к. это может снизить эффективность проводимого лечения.

7.6. Инфузионная терапия у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами у взрослых

Показания к проведению и объём инфузионной терапии агрессивными В-клеточными лимфомами у взрослых подробно описана в руководстве «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови» под редакцией Паровичниковой Е.Н. 2024 г. [98]

7.7 Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга у взрослых

Процедуры аспирационного и биопсийного исследования костного мозга являются рутинными и проводятся как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Показания/противопоказания к проведению и техника выполнения у взрослых больных подробно описана в руководстве «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови» под редакцией Паровичниковой Е.Н. 2024 г. [98] и в ссылке [235].

7.8 Обеспечение сосудистого доступа у взрослых

Обеспечение сосудистого доступа является неотъемлемой составляющей частью современной химиотерапии онкогематологических больных. Показания к катетеризации и техника выполнения у взрослых подробно описана в руководстве «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови» под редакцией Паровичниковой Е.Н. 2024 г. [98]

7.9. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии у взрослых

У пациентов с гематологическими заболеваниями на этапах диагностики, лечения, наблюдения могут развиваться различные критические состояния вследствие разнообразных причин. Показания к реанимации и принципы терапии у взрослых описана в руководстве «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови» под редакцией Паровичниковой Е.Н. 2024г. [98]

Критерии оценки качества медицинской помощи у взрослых

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Пациенту с подозрением или с выявленной агрессивной В-клеточной лимфомой при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/нет
2.	Пациенту с подозрением или с выявленной агрессивной В-клеточной лимфомой при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	Да/нет
3.	Пациенту с подозрением или с выявленной агрессивной В-клеточной лимфомой при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, или при подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)	Да/нет
4.	Пациенту с выявленной агрессивной В-клеточной лимфомой при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография органов грудной полости, мягких тканей,	Да/нет

	<p>органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза у мужчин или женщин (при необходимости с контрастированием) или при наличии противопоказаний к КТ, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование лимфатических узлов и органов брюшной полости (комплексное)</p>	
5.	<p>Пациенту с подозрением на агрессивную В-клеточную лимфому или с подозрением на рецидив агрессивной В-клеточной лимфомы, а также при неоднозначности трактовки противоопухолевого ответа после завершения лечения выполнена биопсия лимфатического узла или другого очага поражения и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфоузла или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов</p>	Да/нет
6.	<p>Пациенту при подозрении или наличии подтвержденного диагноза агрессивной В-клеточной лимфомы первично, после завершения терапии, при подозрении на рецидив заболевания выполнены получение гистологического препарата костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов</p>	Да/нет

Список литературы

1. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
2. Lichtenstein A.K. et al. Primary mediastinal lymphoma in adults // *Am J Med. Am J Med*, 1980. Vol. 68, № 4. P. 509–514.
3. Cazals-Hatem D. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (“Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte”) study // *Am J Surg Pathol. Am J Surg Pathol*, 1996. Vol. 20, № 7. P. 877–888.
4. Delecluse H.J. et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: A new entity associated with the human immunodeficiency virus infection // *Blood*. 1997. Vol. 89, № 4.
5. Müller A.M. et al. Development of hematopoietic stem cell activity in the mouse embryo // *Immunity*. 1994. Vol. 1, № 4. P. 291–301.
6. Melchers F. The pre-B-cell receptor: Selector of fitting immunoglobulin heavy chains for the B-cell repertoire // *Nature Reviews Immunology*. 2005. Vol. 5, № 7. P. 578–584.
 7. Van Zelm M.C. et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion // *Journal of Experimental Medicine*. 2007. Vol. 204, № 3. P. 645–655.
8. Chen J. et al. Immunoglobulin gene rearrangement in B cell deficient mice generated by targeted deletion of the JH locus // *Int Immunol*. 1993. Vol. 5, № 6. P. 647–656.
 9. Teng G., Papavasiliou F.N. Immunoglobulin Somatic Hypermutation // *Annu Rev Genet. Annual Reviews*, 2007. Vol. 41, № 1. P. 107–120.
10. Yuan D. Regulation of IgM and IgD synthesis in B lymphocytes. II. Translational and post-translational events. // *J Immunol*. 1984. Vol. 132, № 3. P. 1566–1570.
11. Natkunam Y. The biology of the germinal center. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2007. P. 210–215.
12. Raghavan S.C., Hsieh C.-L., Lieber M.R. Both V(D)J Coding Ends but Neither Signal End Can Recombine at the bcl-2 Major Breakpoint Region, and the Rejoining Is Ligase IV Dependent // *Mol Cell Biol. American Society for Microbiology*, 2005. Vol. 25, № 15. P. 6475–6484.

13. Sarkozy C., Traverse-Glehen A., Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: Aggressive and refractory lymphomas // *The Lancet Oncology*. 2015. Vol. 16, № 15.
14. Hu S. et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program // *Blood*. 2013. Vol. 121, № 20.15. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma // *Blood*. *Blood*, 2011. Vol. 118, № 10. P. 2659–2669.
16. Masternak K. et al. CIITA is a transcriptional coactivator that is recruited to MHC class II promoters by multiple synergistic interactions with an enhanceosome complex. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000. Vol. 14, № 9.
17. Scholl T., Mahanta S.K., Strominger J.L. Specific complex formation between the type II bare lymphocyte syndrome-associated transactivators CIITA and RFX5 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. Vol. 94, № 12. P. 6330–6334.18. Blank C., Gajewski T.F., Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: Implications for tumor immunotherapy // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2005. Vol. 54, № 4. P. 307–314.
19. Steidl C. et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers // *Nature*. *Nature*, 2011. Vol. 471, № 7338. P. 377–383.
20. Rimsza L.M. et al. Loss of MHC class II gene and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma is related to decreased tumor immunosurveillance and poor patient survival regardless of other prognostic factors: a follow-up study from the Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project // *Blood*. *Blood*, 2004. Vol. 103, № 11. P. 4251–4258.
21. Twa D.D.W. et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma // *Blood*. *American Society of Hematology*, 2014. Vol. 123, № 13. P. 2062–2065.
22. Dunleavy K., Wilson W.H. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: Do they require a unique therapeutic approach? // *Blood*. 2015. Vol. 125, № 1.23. Sarkozy C. et al. Gene expression profiling of gray zone lymphoma // *Blood Adv*. 2020. Vol. 4, № 11.
24. Барях Е.А. Лимфома Беркитта // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 80–87.25. Olszewski A.J., Kurt H., Evens

- A.M. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS // *Blood*. 2022. Vol. 140, № 9.
26. Torka P. et al. Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics // *Blood Adv*. 2020. Vol. 4, № 2.
27. Zeng D. et al. Challenges and Opportunities for High-grade B-Cell Lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 Rearrangement (Double-hit Lymphoma) // *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2019. Vol. 42, № 3.28. Dolcetti R. et al. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? // *Blood*. 2016. Vol. 127, № 11.
29. Gebauer N. et al. TP53 mutations are frequent events in double-hit B-cell lymphomas with MYC and BCL2 but not MYC and BCL6 translocations // *Leuk Lymphoma*. 2015. Vol. 56, № 1.
30. de Haan L.M. et al. Real-world routine diagnostic molecular analysis for TP53 mutational status is recommended over p53 immunohistochemistry in B-cell lymphomas // *Virchows Archiv*. 2023.
31. Тумян Г.С. et al. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 58–68.32.
32. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 p.33.
33. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // *Клиническая онкогематология: руководство для врачей*. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. P. 409–502.
34. Burkitt D.P. The discovery of Burkitt's lymphoma. // *Cancer*. 1983. Vol. 51, № 10. P. 1777–1786.35. Alaggio R. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms // *Leukemia*. 2022. Vol. 36, № 7. P. 1720–1748.
36. Bentz M. et al. Gain of chromosome arm 9p is characteristic of primary mediastinal b-cell lymphoma (MBL): Comprehensive molecular cytogenetic analysis and presentation of a novel MBL cell line // *Genes Chromosomes Cancer*. 2001. Vol. 30, № 4. P. 393–401.
37. Zelenetz A.D. et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2022. 2022.38. Grommes C., DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma //

- Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 21. P. 2410–2418.
39. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 9–27.
 40. Tilly H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann Oncol.* 2015. Vol. 26 Suppl 5. P. v116-25.
 41. Kuderer N.M. et al. A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality // *Oncologist.* Alphamed Press, 2016. Vol. 21, № 7. P. 861–867.
 42. Santi R.M. et al. PO-03 - Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL) // *Thromb Res.* Elsevier BV, 2016. Vol. 140. P. S177.
 43. Zhuang Y. et al. [Autoimmune hemolytic anemia associated with B-cell chronic lymphoproliferative disorders]. // *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi / Zhongguo bing li sheng li xue hui = Journal of experimental hematology / Chinese Association of Pathophysiology.* 2013. Vol. 21, № 3. P. 633–636.
 44. Sumi M. et al. [Primary diffuse large B-cell lymphoma of the bone marrow complicated with autoimmune hemolytic anemia and erythroid hypoplasia]. // *Rinsho Ketsueki.* 2007. Vol. 48, № 7. P. 571–575.
 45. Wan S.-G. et al. Incipient Coombs' test negative autoimmune hemolytic anemia precedes non-Hodgkin's lymphoma. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2012. Vol. 20, № 1. P. 97–99.
 46. Köksal Y. et al. Autoimmune hemolytic anemia as presenting manifestation of primary splenic anaplastic large cell lymphoma. // *Turk J Pediatr.* 2006. Vol. 48, № 4. P. 354–356.
 47. Perez I.E. et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. // *Clin Med Insights Cardiol.* SAGE Publications Sage UK: London, England, 2019. Vol. 13. P. 1179546819866445.
 48. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London.* 2016.
 49. Мухортова О.В. Использование ПЭТ/КТ при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 168–179.

50. Pelosi E. et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. // The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of... 2011. Vol. 55, № 4. P. 469–475.
51. Khan A.B. et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement // Blood. 2013. Vol. 122, № 1. P. 61–67.
52. Zanotti-Fregonara P., Stabin M.G. New Fetal Radiation Doses for 18F-FDG Based on Human Data // Journal of Nuclear Medicine. Society of Nuclear Medicine, 2017. Vol. 58, № 11. P. 1865–1866.
53. Goldberg-Stein S. et al. Body CT during pregnancy: utilization trends, examination indications, and fetal radiation doses // AJR Am J Roentgenol. AJR Am J Roentgenol, 2011. Vol. 196, № 1. P. 146–151.
54. Lowe S. Diagnostic imaging in pregnancy: Making informed decisions // Obstet Med. Obstet Med, 2019. Vol. 12, № 3. P. 116–122.
55. Кузьмин А.А. et al. Первичная лимфома центральной нервной системы // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 87–93.
56. Rozenblum L. et al. Role of Positron Emission Tomography in Primary Central Nervous System Lymphoma // Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, № 17. P. 4071.
57. Ahn S.-Y. et al. Prognostic Significance of Interim 11C-Methionine PET/CT in Primary Central Nervous System Lymphoma // Clin Nucl Med. 2018. Vol. 43, № 8. P. e259–e264.
58. Fekri M.S., Zade M.K., Fatehi S. The association of deep vein thrombosis with cancer treatment modality: Chemotherapy or surgery? // Iran Red Crescent Med J. Kowsar Medical Publishing Company, 2014. Vol. 16, № 9.
59. Мангасарова Я.К. et al. Терапия агрессивных неходжкинских лимфом у беременных // Клиническая онкогематология. 2020. Vol. 13, № 3. P. 316–321.
60. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.

61. Wang Xiao-Xue 1, Huang Xinyue 1, Zhang Lijun Whole body FDG-PET/CT for the assessment of bone marrow infiltration in patients with newly diagnosed lymphoma // *Med Clin (Barc)*. 2020 Jan 24;154(2):61-65. doi: 10.1016/j.medcli.2019.07.022.
62. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // *Флебология*. 2015. Vol. 4, № 2. P. 3–52.
63. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 268–278.
64. Santi R.M. et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in Non-Hodgkin lymphomas: A Pooled-Data analysis of 12 clinical trials of fondazione italiana linfomi (FIL) // *Thromb Haemost. Schattauer GmbH*, 2017. Vol. 117, № 8. P. 1615–1621.
65. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 143–150.
66. Coiffier B. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte // *Blood. American Society of Hematology*, 2010. Vol. 116, № 12. P. 2040–2045.
67. Feugier P. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 23, № 18. P. 4117–4126.
68. Pfreundschuh M. 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 Oncology*. 2006. Vol. 7, № 5. P. 379–391.
69. Miller T.P. et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma // *New England Journal of Medicine*. 1998. Vol. 339, № 1. P. 21–26.

70. Horning S.J. et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484 // *Journal of Clinical Oncology*. 2004. Vol. 22, № 15. P. 3032–3038.
71. Persky D.O. et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014 // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26, № 14. P. 2258–2263.
72. Wåsterlid T. et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. // *Ann Oncol*. 2018. Vol. 29, № 8. P. 1882–1883.
73. Cunningham D. et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles // *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 2013. Vol. 381, № 9880. P. 1817–1826.
74. Kwon J. et al. Additional survival benefit of involved-lesion radiation therapy after r-chop chemotherapy in limited stage diffuse large b-cell lymphoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 92, № 1. P. 91–98.
75. Magomedova A. et al. ABCL-070 Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate the Efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With de Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis - DLBCL-2015 Protocol // *Arch Clin Trials*. 2022;2(3):P.1-10..
76. Oki Y. et al. Prospective phase II study of rituximab with alternating cycles of hyper-CVAD and high-dose methotrexate with cytarabine for young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma // *Br J Haematol*. 2013. Vol. 163, № 5.
77. Sonnevi K. et al. Excellent survival after R-Hyper-CVAD in hospitalized patients with high-risk large B-cell lymphoma: The Karolinska experience // *EJHaem*. 2021. Vol. 2, № 4.
78. Boyle E.M. et al. Daratumumab and dexamethasone is safe and effective for triple refractory myeloma patients: final results of the IFM 2014-04 (Etoile du Nord) trial // *Br J Haematol*. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 187, № 3. P. 319–327.
79. Illidge T. et al. Modern radiation therapy for nodal non-hodgkin lymphoma - Target definition and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier Inc., 2014. Vol. 89, № 1. P. 49–58.

80. Held G. et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive b-cell lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 11. P. 1112–1118.
81. Shi Z. et al. Renewed interest in the role of consolidative radiotherapy in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma // *Leukemia and Lymphoma*. 2013. Vol. 54, № 10. P. 2122–2130.
82. Dabaja B.S. et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: Analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project // *Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 121, № 7. P. 1032–1039.
83. Tilly H. et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma // *N Engl J Med*. N Engl J Med, 2022. Vol. 386, № 4. P. 351–363.
84. Martino R. et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. // *Haematologica*. Haematologica, 2002. Vol. 87, № 8. P. 822–827.
85. Zaja F. et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Leuk Lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2006. Vol. 47, № 10. P. 2174–2180.
86. Moccia A.A. 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*. American Society of Hematology, 2009. Vol. 114, № 22. P. 408–408.
87. Fields P.A. et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute trial // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 4. P. 282–287.
88. Han S.M. et al. Primary splenic lymphoma associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with splenic rupture // *Journal of the Chinese Medical Association*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd, 2008. Vol. 71, № 4. P. 210–213.
89. Salles G. et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience // *Advances in Therapy*. 2017. Vol. 34, № 10. P. 2232–2273.
90. Raefsky E.L. et al. Brief duration rituximab(R)/chemotherapy (CNOP or CVP) followed by maintenance rituximab in elderly/poor performance status patients (pts) with diffuse large

- B-cell lymphoma (DLBCL): A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2006. Vol. 24, № 18_suppl. P. 7577–7577.
91. Olmos-Jiménez R. et al. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal // *Farm Hosp*. 2017. Vol. 41, № 1. P. 105–129.
 92. Martín M.C. et al. Methotrexate embryopathy after exposure to low weekly doses in early pregnancy // *Reproductive Toxicology*. 2014. Vol. 43. P. 26–29.
 93. Бобкова М.М. et al. Эффективность применения интенсивной полихимиотерапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра // *Онкогематология*. 2009. Vol. 4. P. 4–11.
 94. Sonnevi K. et al. Excellent survival after R-Hyper-CVAD in hospitalized patients with high-risk large B-cell lymphoma: The Karolinska experience // *EJHaem*. John Wiley & Sons, Ltd, 2021. Vol. 2, № 4. P. 774–784.
 95. McMillan A.K. et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial // *Ann Oncol*. *Ann Oncol*, 2020. Vol. 31, № 9. P. 1251–1259.
 96. Магомедова А.У. et al. Промежуточные результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого (сравнительного) открытого, проспективного исследования по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH-21, R-MNHL-BFM-90 и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток // *Гематология и трансфузиология*. 2020. Vol. 65, № S1. P. 35.
 97. Visco C. et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study // *Leukemia*. 2012. Vol. 26, № 9.
 98. Паровичникова Е.Н. и другие. «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови» / ed. Паровичникова Е.Н. Москва: Практика, 2024. Vol. 2.
 99. Gabeeva N.G. et al. Successful experience of treatment of a patient with generalized non-GCB- DLBCL using the R-mNHL-BFM-90 protocol with lenalidomide: Case report and review of literature // *Ter Arkh*. *CJSC Consilium Medicum*, 2018. Vol. 90, № 7. P. 96–101.
 100. Gabeeva N.G. et al. CHEMOTHERAPY ACCORDING TO THE R-mNHL-BFM-90 PROTOCOL IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS THE FIRST LINE

THERAPY IN PATIENTS WITH MUM1-POSITIVE DIFFUSIVE LARGE B-CELL LYMPHOMA AND FOLLICULAR LYMPHOMA GRADE 3B // Russian journal of hematology and transfusiology. 2019. Vol. 64, № 2. P. 150–164.

101. Tilly H. et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma // New England Journal of Medicine. 2022. Vol. 386, № 4.
102. Габеева Н.Г. и другие. Результаты терапии больных «double-hit» лимфомой (DHL) по протоколу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с таргетными препаратами. // Гематология и трансфузиология. 2024. Vol. 69. P. 191–192.
103. Zelenetz A.D. et al. Early Results Indicate Acceptable Safety and Promising Efficacy of Venetoclax in Combination with Pola-R-CHP for Untreated High-Risk BCL-2-Positive B-Cell Lymphoma Including Double/Triple Hit Lymphoma // Blood. 2023. Vol. 142, № Supplement 1.
104. Goy A. et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL // Blood. 2019. Vol. 134, № 13.
105. Perry C. et al. Characteristics, management and outcome of DLBCL patients, presenting with simultaneous systemic and CNS disease at diagnosis: A retrospective multicenter study // Am J Hematol. Wiley-Liss Inc., 2019. Vol. 94, № 9. P. 992–1001.
106. Westin J. et al. Smart Start: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Patients With Newly Diagnosed Large B-Cell Lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2023. Vol. 41, № 4.
107. Xu P.P. et al. Ibrutinib, rituximab, and lenalidomide in unfit or frail patients aged 75 years or older with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2, single-arm study // Lancet Healthy Longev. 2022. Vol. 3, № 7.
108. Bohers E. et al. Molecular Characterisation of Diffuse Large B Cell Lymphoma in Patients of 80 Years Old or More: Clinical Relevance in a Multicentric Randomized Phase III Study of the Lysa (SENIOR Study) // Blood. 2019. Vol. 134, № Supplement_1.
109. Gavrulina O.A. et al. Addition of R-HMA to R-DA-EPOCH Favourably Changes the Outcome in Patients with Untreated High-Grade Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The First Results of Russian Prospective Multicenter Trial // Blood. 2015. Vol. 126, № 23.
110. Peyrade F. 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. Vol. 12, № 5. P. 460–468.
111. Peyrade F. et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated

- with RminiCHOP. // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2013. Vol. 31, № 15_suppl. P. 8536.
112. Laribi K. et al. R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma // Ann Hematol. Springer Verlag, 2016. Vol. 95, № 10. P. 1705–1714.
113. Arakaki H. et al. Comparison of R-CVP with R-CHOP for very elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma // Annals of Hematology. Springer Verlag, 2017. Vol. 96, № 7. P. 1225–1226.
114. Zeremski V. et al. Is bendamustine-rituximab a reasonable treatment in selected older patients with diffuse large B cell lymphoma? Results from a multicentre, retrospective study // Ann Hematol. Springer, 2019. Vol. 98, № 12. P. 2729–2737.
115. Storti S. et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large b-cell non-hodgkin lymphoma: A phase ii multicenter study of the fondazione italiana linfomi // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 8. P. 1345–1350.
116. Zinzani P.L. 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. Cancer Information Group, LP, 2009. Vol. 9, № 5. P. 381–385.
117. Вернюк М.А. et al. Опыт лечения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы // Онкогематология. 2013. Vol. 4. P. 18–23.
118. Тумян Г.С. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома: диагностика, клиническая картина и лечение // Современная онкология. 2008. Vol. 10, № 3. P. 66–68.
119. Dunleavy K. et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2013. Vol. 368, № 15. P. 1408–1416.
120. Chan E.H.L. et al. Real world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma // Cancer Med. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 8, № 10. P. 4626–4632.
121. Мангасарова Я.К. et al. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: диагностика отдаленных экстрамедиастинальных поражений и возможности лечения // Клиническая онкогематология. 2018. Vol. 11, № 3. P. 220–226.
122. Derenzini E. et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, methotrexate, bleomycin and prednisone plus rituximab in untreated young patients with low-risk (age-adjusted

- international prognostic index 01) diffuse large B-cell lymphoma // *Leuk Lymphoma*. Taylor & Francis, 2009. Vol. 50, № 11. P. 1824–1829.
123. Мангасарова Я.К. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ПО ПРОГРАММЕ R-DA-EPOCH - 21 // *Терапевтический архив*. 2016. Vol. 7.
124. Zinzani P.L. et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170 // *Blood*. 2023. Vol. 142, № 2.
125. Kuruvilla J. et al. Pembrolizumab for patients with non-Hodgkin lymphoma: phase 1b KEYNOTE-013 study // *Leuk Lymphoma*. 2023. Vol. 64, № 1.
126. Renaud L et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin with or without mediastinal radiotherapy for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. // *Haematologica*. . 2024.
127. Габеева Н.Г. и другие. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ПО ПРОТОКОЛАМ «ПМЛ-16» И «ПМЛ-19» // *Гематология и трансфузиология*. 2022. Vol. 67. P. 328–350.
128. Zucca E. et al. Observation vs. radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma patients with complete response to standard immunochemotherapy: The IELSG37 randomized trial. // *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Vol. 41, № 17_suppl. P. LBA7505–LBA7505.
129. Thiel E. et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial // *Lancet Oncol*. 2010. Vol. 11, № 11. P. 1036–1047.
130. Ferreri A.J. et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial // *The Lancet*. 2009. Vol. 374, № 9700. P. 1512–1520. 131. Rubenstein J.L. et al. How I treat CNS lymphomas // *Blood*. The American Society of Hematology, 2013. Vol. 122, № 14. P. 2318–2330.
132. Chamberlain M.C., Johnston S.K. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. // *Neuro Oncol*. 2010. Vol. 12, № 7. P. 736–744.
133. Holdhoff M. et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma // *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 83, № 3. P. 235–239.

134. Omuro A. et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: An intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial // *Lancet Haematol.* Elsevier Ltd, 2015. Vol. 2, № 6. P. e251–e259.
135. Morris P.G. et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: Final results and long-term outcome // *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology, 2013. Vol. 31, № 31. P. 3971–3979.
136. Fritsch K. et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. // *Ann Oncol.* 2011. Vol. 22, № 9. P. 2080–2085.
137. Звонков Е.Е. и другие. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола „CNS-2015“. // *Гематология и трансфузиология.* 2019. Vol. 64(4). P. 447–461.
138. Omuro A. et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma // *Blood.* 2015. Vol. 125, № 9.
139. Звонков Е.Е. и другие. Первый опыт терапии больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) по протоколу «CNS-2021». // *Гематология и трансфузиология.* 2022. Vol. 67(2). P. 203–204.
140. Звонков Е.Е. et al. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS-2015 // *Гематология и трансфузиология.* 2019. Vol. 64, № 4. P. 447–461.
141. Omuro A. et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. // *Blood.* Blood, 2015. Vol. 125, № 9. P. 1403–1410.
142. Alnahhas I. et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019. Vol. 19, № 3. P. e129–e141.
143. Ferreri A.J.M. et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: Results of the first

- randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial // *Lancet Haematol.* Elsevier Ltd, 2016. Vol. 3, № 5. P. e217–e227.
144. Wirsching H.G. et al. Targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in primary CNS lymphoma // *Cancers.* 2021. Vol. 13, № 12.
145. Wong E.T. et al. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas // *Cancer.* 2004. Vol. 101, № 1. P. 139–145.
146. Yahalom J. et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: Field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Elsevier Inc., 2015. Vol. 92, № 1. P. 11–31.
147. Fox C.P. et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma // *Br J Haematol.* 2019. Vol. 184, № 3. P. 348–363.
148. Tabouret E. et al. Patterns of response and relapse in primary CNS lymphomas after first-line chemotherapy: imaging analysis of the ANOCEF-GOELAMS prospective randomized trial // *Neuro Oncol.* 2016. P. now238.
149. Omuro A. et al. Primary CNS lymphoma in patients younger than 60: can whole-brain radiotherapy be deferred? // *J Neurooncol.* 2011. Vol. 104, № 1. P. 323–330.
150. Slade A.N., Stanic S. The impact of RTOG 0614 and RTOG 0933 trials in routine clinical practice: The US Survey of Utilization of Memantine and IMRT planning for hippocampus sparing in patients receiving whole brain radiotherapy for brain metastases // *Contemp Clin Trials.* 2016. Vol. 47. P. 74–77.
151. Maschan A. et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B-NHL-2010M // *Br J Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 186, № 3. P. 477–483.
152. Kane E. et al. Emergency admission and survival from aggressive non-Hodgkin lymphoma: A report from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network // *Eur J Cancer.* Elsevier Ltd, 2017. Vol. 78. P. 53–60.
153. Senbanjo I.O. Tumor lysis and acute renal failure in Burkitt's lymphoma: A review on pathophysiology and management // *Indian Journal of Nephrology.* 2009. Vol. 19, № 3. P. 83–86.
154. Oosten L.E.M. et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. // *Ann Hematol.* 2018. Vol. 97, № 2. P. 255–266.

155. Dunleavy K. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma // *J Oncol Pract. American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, 2018. Vol. 14, № 11. P. 665–671.
156. Doocey R.T. et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. // *Br J Haematol.* 2005. Vol. 131, № 2. P. 223–230.
157. S.Carras et al. Dramatic efficacy of low dose lenalidomide as single agent in a patient with refract gastric non-human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma // *Ann Hematol.* 2015. Vol. 95. P. 1715–1717.
158. Yanamandra U. et al. Plasmablastic lymphoma: successful management with CHOP and lenalidomide in resource constraint settings // *Annals of Hematology.* 2016. Vol. 95, № 10.
159. Hess B.T. et al. Outcomes of patients with limited-stage plasmablastic lymphoma: A multi-institutional retrospective study // *Am J Hematol.* 2023. Vol. 98, № 2.
160. Ryu Y.K. et al. Targeting CD38 with Daratumumab Plus Chemotherapy for Patients with Advanced-Stage Plasmablastoid Large B-Cell Lymphoma // *J Clin Med.* 2022. Vol. 11, № 16.
161. Castillo J.J. et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma // *British Journal of Haematology.* 2019. Vol. 184, № 4.
162. Попова М.О. et al. Плазмобластная лимфома у пациентов с ВИЧ-инфекцией: обзор литературы и результаты Российского многоцентрового ретроспективного исследования. // *Клиническая онкогематология.* 2022. Vol. 15(1). P. 28–41.
163. Velasquez W S. et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* (1988) 71 (1): 117–122.
164. Velasquez W.S. et al. ESHAP - An effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4-year follow-up study // *Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology*, 1994. Vol. 12, № 6. P. 1169–1176.
165. Zelenetz A.D. et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *Annals of Oncology.* 2003. Vol. 14, № SUPPL. 1.
166. Crump M. 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. Vol. 101, № 8. P. 1835–1842.

167. Corazzelli G. et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009. Vol. 64, № 5. P. 907–916.
168. Chau I. et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma // *Br J Haematol.* 2001. Vol. 115, № 4. P. 786–792.
169. Amorim S. et al. Consolidation therapy with mitoxantrone, ifosfamide and etoposide with or without rituximab before stem cell transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients failing second-line treatment // *Leukemia and Lymphoma.* Taylor and Francis Ltd, 2016. Vol. 57, № 10. P. 2425–2428.
170. Herrera A.F. et al. Polatuzumab Vedotin Combined with R-ICE (PolaR-ICE) As Second-Line Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma // *Blood.* 2022. Vol. 140, № Supplement 1. P. 1065–1067.
171. Philip T. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma // *New England Journal of Medicine.* 1995. Vol. 333, № 23. P. 1540–1545.
172. Sweetenham J.W. et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma - Outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: Results from the European group for blood and marrow transplantation // *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology, 1996. Vol. 14, № 9. P. 2465–2472.
173. Mounier N. et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II lymphoma study Association trial // *Haematologica.* 2013. Vol. 98, № 11. P. 1726–1731.
174. Vacirca J.L. et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma // *Ann Hematol.* 2014. Vol. 93, № 3. P. 403–409.
175. Ohmachi K. et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma // *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology, 2013. Vol. 31, № 17. P. 2103–2109.176.
- Chao N.J., Rosenberg S.A., Horning S.J. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *Blood.* 1990. Vol. 76, № 7. P. 1293–1298.177.
- Gopal A.K. et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: A prospective

- multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium // *Leuk Lymphoma*. 2010. Vol. 51, № 8. P. 1523–1529.
178. Papageorgiou E.S. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group // *Eur J Haematol*. 2005. Vol. 75, № 2. P. 124–129.179. Sehn L.H. et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma // *J Clin Oncol*. J Clin Oncol, 2020. Vol. 38, № 2. P. 155–165.
180. Goy A. et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL // *Blood*. Blood, 2019. Vol. 134, № 13. P. 1024–1036.
181. Armand P. et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2019. Vol. 37, № 34. P. 3291–3299.
182. McLaughlin P. et al. Chemotherapy with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin for parenchymal brain lymphoma. // *J Natl Cancer Inst*. 1988. Vol. 80, № 17. P. 1408–1412.
183. Welch M.R. et al. Autologous stem cell transplant in recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma using thiotepa, busulfan and cyclophosphamide // *Leuk Lymphoma*. Informa Healthcare, 2015. Vol. 56, № 2. P. 361–367.
184. Nguyen P.L. et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 23, № 7. P. 1507–1513.
185. Michael J. Dickinson Wróbel T. et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2022. P. 2220–2231.
186. Hutchings M. et al. Glofitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Extended Follow-Up from a Pivotal Phase II Study and Subgroup Analyses in Patients with Prior Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and by Baseline Total Metabolic Tumor Volume // *Blood*. 2023. Vol. 142, № Supplement 1.
187. Abramson J, et al. Glofitamab plus Gemcitabine and Oxaliplatin (Glofit-GemOx) for Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results of a Global Randomized Phase III trial (STARGLO). Presented at: EHA Hybrid Congress; 2024 Jun 3-16. Abstract #LB3438
188. Hopfinger G., Worel N. CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma // *Memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2020. Vol. 13, № 1.

189. Al-Mansour M., Al-Foheidi M., Ibrahim E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis // *Mol Clin Oncol*. 2020. Vol. 13, № 4.
190. Yamauchi N., Maruyama D. Current development of chimeric antigen receptor T-cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma // *European Journal of Haematology*. 2024. Vol. 112, № 5.
191. Zhou W. et al. Benefits of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Lymphoma // *Front Genet*. 2022. Vol. 12.
192. Locke F.L. et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma // *New England Journal of Medicine*. 2022. Vol. 386, № 7.
193. Kamdar M. et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial // *The Lancet*. 2022. Vol. 399, № 10343.
194. Котомина Т.С. et al. Лимфома Беркитта и беременность. Возможности современной медицины // *PMЖ. Мать и дитя*. 2020. Vol. 3. P. 211–216.
195. Dunleavy K., McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy // *Blood*. American Society of Hematology, 2020. Vol. 136, № 19. P. 2118–2124.
196. Evens A.M. et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis // *J Clin Oncol*. *J Clin Oncol*, 2013. Vol. 31, № 32. P. 4132–4139.
197. Mazonakis M. et al. Radiotherapy of Hodgkin's disease in early pregnancy: embryo dose measurements // *Radiother Oncol*. *Radiother Oncol*, 2003. Vol. 66, № 3. P. 333–339.
198. Manuck T.A. et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort // *Am J Obstet Gynecol*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. Vol. 215, № 1. P. 103.e1-103.e14.
199. Pinnix C.C. et al. The Management of Lymphoma in the Setting of Pregnancy // *Curr Hematol Malig Rep*. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017. Vol. 12, № 3. P. 251–256.
200. Amant F. et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy // *N Engl J Med*. *N Engl J Med*, 2015. Vol. 373, № 19. P. 1824–1834.
201. Дудина Г.А., Пивник А.В. Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных*

- лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 126–137.
202. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
203. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
204. Барях Е.А. et al. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010. Vol. 3, № 2. P. 138–143.
205. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4, № 5. P. e004587.
206. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology*. *Gastroenterology*, 1990. Vol. 99, № 2. P. 345–351.
207. Ивашкин В.Т. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Vol. 30, № 1. P. 49–70.
208. Scally B. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 3, № 4. P. 231–241.
209. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2022. Vol. 12, № 3S2. P. 26–39.
210. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial // *J Support Oncol*. *J Support Oncol*, 2011. Vol. 9, № 5. P. 188–195.
211. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // *New England Journal of Medicine*. *New England Journal of Medicine*

- (NEJM/MMS), 2016. Vol. 374, № 14. P. 1356–1367.212. Roy V. et al. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidelines. Ver 1.2022. 2022.
213. Neumann S. et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DG // *Annals of Hematology*. *Ann Hematol*, 2013. Vol. 92, № 4. P. 433–442.
214. Spirin M., Galstyan G., Drovkov M. Central venous access in lymphoma patients (pts) with superior vena cava syndrome (SVCS) // *Intensive Care Medicine E[perimental*. 2019. Vol. 7, № Suppl. 3:001341. P. 388–389.215. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289–311.
216. Соимова О.В. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозэмболических осложнений у онкологических больных // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021. Vol. 11, № 3S2. P. 47.
217. Lyman G.H. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer // *Blood Adv*. *Blood Adv*, 2021. Vol. 5, № 4. P. 927–974.
218. Семиглазова Т.Ю. et al. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021. Vol. 11, № 3s2. P. 51.
219. Peterson D.E., Bensadoun R.J., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann Oncol*. *Ann Oncol*, 2011. Vol. 22 Suppl 6, № Suppl 6.
220. Сытов А.В. et al. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // *RUSSCO*. 2017. P. 524–532.
221. de van der Schueren M.A.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials // *Ann Oncol*. *Ann Oncol*, 2018. Vol. 29, № 5. P. 1141–1153.
222. Oktay K. et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // *J Clin Oncol*. *J Clin Oncol*, 2018. Vol. 36, № 19. P. 1994–2001.

223. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // *Hum Reprod Update*. 2001. Vol. 7, № 6. P. 535–543.
224. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am J Phys Med Rehabil*. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
225. Rozental A. et al. The role of maintenance therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis // *Hematol Oncol*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 37, № 1. P. 27–34.
226. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Том 4. Гематология и онкология детского возраста / ed. Коколина В.Ф., Румянцев А.Г. Медпрактика-М., 2004. 792 p.
227. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 27. P. 3059–3067.
228. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma // *New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 329, № 14. P. 987–994.
229. Abdelhamid T. et al. Clinical prognostic factors of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma: A retrospective study // *J Egypt Natl Canc Inst*. 2011. Vol. 23, № 1. P. 17–24.
230. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma // *Leukemia and Lymphoma*. 2009. Vol. 50, № 8. P. 1257–1260.
231. Abrey L.E. et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 23, № 22. P. 5034–5043.
232. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, 2018. Vol. 319, № 7. P. 698–710.
233. Young P. et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, 2015. Vol. 314, № 16. P. 1701–1710.
234. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // *Journal of Nephrology*. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.

235. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. Клиническая онкогематология 2014; 7:290—295 // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7. P. 290–295.
236. Wang J. et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: Significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy // Cancer. Cancer, 2002. Vol. 94, № 5. P. 1522–1531.
237. Pluschnig U. et al. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. // Memo. Springer, 2016. Vol. 9, № 4. P. 226–230.
238. Zeidler K. et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. // Transfusion (Paris). 2011. Vol. 51, № 11. P. 2269–2276.
239. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters : history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
240. Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters // Am J Surg. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 213, № 5. P. 837–848.
241. Yeral M. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. // Turk J Haematol. Galenos Yayinevi, 2015. Vol. 32, № 1. P. 51–57.
242. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies // Mayo Clin Proc. Elsevier, 2006. Vol. 81, № 9. P. 1159–1171.
243. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
244. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.
245. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J Natl Compr Canc Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
246. Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012. № 10. P. 1491–1499.
247. Цепенщинков Л.В., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.

248. Linder L.E. et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984. Vol. 8, № 4. P. 399–406.
249. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // *Ann Surg.* Vol. 225, № 2. P. 165–171.
250. Taal M.W., Chesterton L.J., McIntyre C.W. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis // *Nephrology Dialysis Transplantation.* Oxford University Press, 2004. Vol. 19, № 6. P. 1542–1545.
251. Lobato E.B. et al. Cross-sectional area of the right and left internal jugular veins. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999. Vol. 13, № 2. P. 136–138.
252. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
253. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // *Злокачественные опухоли.* 2014. № 3. P. 164–171.
254. Bannon M.P., Heller S.F., Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. // *Risk Manag Healthc Policy.* Dove Press, 2011. Vol. 4. P. 27–39.
255. Milling T.J. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial* // *Crit Care Med.* 2005. Vol. 33, № 8. P. 1764–1769.256. Воробьев А.И. et al. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). // *Терапевтический архив.* 1993. Vol. 65, № 7. P. 3–6.257. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ // *Клиническая онкогематология.* 2011. Vol. 4, № 1. P. 75–78.
258. Lamia B. et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU // *Intensive Care Med.* Intensive Care Med, 2006. Vol. 32, № 10. P. 1560–1568.
259. Evison J.M. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. 2001.260. Silfvast T. et al. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy // *Acta Anaesthesiol Scand.* Acta Anaesthesiol Scand, 2003. Vol. 47, № 3. P. 301–306.

261. Benoit D.D. et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication // *Crit Care Med*. Crit Care Med, 2003. Vol. 31, № 1. P. 104–112.
262. Schellongowski P. et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience // *Haematologica*. 2011. Vol. 96, № 2. P. 231–237.
263. Medić M.G. et al. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors // *Hematology*. Maney Publishing, 2015. Vol. 20, № 5. P. 247–253.
264. Jackson K. et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit // *Leuk Lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2013. Vol. 55, № April. P. 1–8.
265. Ahmed T. et al. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit // *Leuk Res*. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 62. P. 51–55.
266. Yelvington B.J. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. // *J Adv Pract Oncol*. Harborside Press, 2018. Vol. 9, № 5. P. 530–534.
267. Davies A. et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development // *Advances in Therapy*. Springer Healthcare, 2017. Vol. 34, № 10. P. 2210–2231.
268. García-Muñoz R. et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study // *Br J Haematol*. Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 188, № 5. P. 661–673.
269. Macdonald D. et al. A canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma // *Current Oncology*. Multimed Inc., 2017. Vol. 24, № 1. P. 33–39.
270. Gang A.O. et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. // *Ann Oncol*. 2012. Vol. 23, № 1. P. 147–153.
271. Raefsky E.L. et al. Brief duration rituximab(R)/chemotherapy (CNOP or CVP) followed by maintenance rituximab in elderly/poor performance status patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network

- // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2006. Vol. 24, № 18_suppl. P. 7577–7577.
272. Thomas D.A. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia // Cancer. Cancer, 2006. Vol. 106, № 7. P. 1569–1580.
273. Batchelor T. et al. Treatment of Primary CNS Lymphoma With Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A Report of NABTT 96–07 // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2003. Vol. 21, № 6. P. 1044–1049.
274. Zhu J.-J. et al. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma // Neuro Oncol. Oxford University Press (OUP), 2009. Vol. 11, № 2. P. 211–215.
275. Samochatova E. V. et al. Therapy of advanced-stage mature b-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): The results of a multicenter study // J Pediatr Hematol Oncol. Lippincott Williams and Wilkins, 2014. Vol. 36, № 5. P. 395–401.
276. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.
277. Giralt S. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations // Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier, 2014. Vol. 20, № 3. P. 295–308.
278. Stiff P.J. et al. Transplanted CD34 + Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma // Biology of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. Vol. 17, № 8. P. 1146–1153.
279. Passos-Coelho J.L. et al. Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mobilization // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 1995. Vol. 13, № 3. P. 705–714.
280. Hohaus S. et al. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. // Exp Hematol. 1993. Vol. 21, № 4. P. 508–514.
281. Покровская О.С. et al. Мобилизация гемопоэтических клеток крови у больных миеломной болезнью // Проблемы гематологии и переливания. 2003. P. 55–56.
282. Olivieri A. et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto

- di Midollo Osseo // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, № 3. P. 342–351.
283. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
284. Costa L.J. et al. Pegfilgrastim-versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: Efficacy and cost analysis // Transfusion (Paris). Transfusion, 2012. Vol. 52, № 11. P. 2375–2381.
285. Dale D.C. et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim // Supportive Care in Cancer. Springer Verlag, 2018. Vol. 26, № 1. P. 7–20.
286. Smith T.J. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 28. P. 3199–3212.
287. Bilgin Y.M., De Greef G.E. Plerixafor for stem cell mobilization: The current status // Current Opinion in Hematology. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 23, № 1. P. 67–71.
288. Покровская О.С. Кроветворная ткань и стромальное микроокружение в процессе интенсивной терапии и мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: Автореф. дис.канд.мед.наук. 2011. Vol. 153. 29 p.
289. Афанасьева О.И., Воинов В.А., Гольдфарб Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
290. Ikeda K. et al. Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study // Transfusion Medicine Reviews. W.B. Saunders, 2018. Vol. 32, № 3. P. 186–194.
291. Sutherland D.R. et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry // Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research. J Hematother, 1996. Vol. 5, № 3. P. 213–226.
292. Enric Carreras D.C., Mohty Mohamad K.N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019. 702 p.
293. Frankiewicz A. et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. // Contemp Oncol (Pozn). Termedia Publishing, 2018. Vol. 22, № 2. P. 113–117.

294. Caballero M.D. et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors // *Bone Marrow Transplant*. Bone Marrow Transplant, 1997. Vol. 20, № 6.
295. Mills W. et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. // *J Clin Oncol*. J Clin Oncol, 1995. Vol. 13, № 3. P. 588–595.
296. Colita A. et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bon // *Front Oncol*. Front Oncol, 2019. Vol. 9. P. 892.
297. Sharma A. et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. // *Springerplus*. Springerplus, 2013. Vol. 2. P. 489.
298. Perz J.B. et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. // *Bone Marrow Transplant*. Bone Marrow Transplant, 2007. Vol. 39, № 1. P. 41–47.
299. Ramzi M. et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. // *Exp Clin Transplant*. Exp Clin Transplant, 2012. Vol. 10, № 2. P. 163–167.
300. Visani G. et al. XRCC1 399GG genotype predicts significantly longer overall survival in resistant lymphoma patients treated with Benda-EAM and ASCT // *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 55, № 4. P. 818–820.
301. Visani G. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. // *Blood*. 2011. Vol. 118, № 12. P. 3419–3425.
302. DeFilipp Z. et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. // *Cancer*. Cancer, 2017. Vol. 123, № 16. P. 3073–3079.
303. Conn H.O., Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. // *J Intern Med*. J Intern Med, 1994. Vol. 236, № 6. P. 619–632.304.
- Hu Z.-H. et al. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers:

- A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials // Saudi Journal of Gastroenterology. Medknow Publications, 2017. Vol. 23, № 1. P. 11.
305. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. // Lancet. Lancet, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.
306. Auner H.W. et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: Comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma // Ann Hematol. Ann Hematol, 2002. Vol. 81, № 7. P. 374–377.
307. Gil L., Styczynski J., Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors analysis and outcome // Infection. Infection, 2007. Vol. 35, № 6. P. 421–427.
308. Eleutherakis-Papaiakovou E. et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: Results of a single institution, randomized phase 2 trial // Am J Hematol. Am J Hematol, 2010. Vol. 85, № 11. P. 863–867.
309. Moghnieh R. et al. Bacteraemia post-autologous haematopoietic stem cell transplantation in the absence of antibacterial prophylaxis: a decade's experience from Lebanon // Infection. Urban und Vogel GmbH, 2018. Vol. 46, № 6.
310. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // Терапевтический архив. 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.
311. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
312. Terpos E. et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 10. P. 1254–1266.
313. Maertens J. et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Oxford University Press, 2016. Vol. 71, № 9. P. 1–8.
314. Virizuela J.A. et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report // Clinical and Translational Oncology. Springer-Verlag Italia s.r.l., 2018. Vol. 20, № 5. P. 619–629.
315. Бесова Н.С. et al. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. 2014.

316. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
317. Cambolor-Álvarez M. et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos // *Nutr Hosp*. ARAN Ediciones, 2018. Vol. 35, № 1.
318. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.
319. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am J Clin Oncol*. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
320. Khorana A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 10. P. 4902–4907.
321. Wang X. et al. Decreased lymphoma-related deaths and improved long-term relative survival with radiotherapy for early-stage diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era // *Radiotherapy and Oncology*. 2023. Vol.188. P. 109902.
322. Jegadeesh N. et al. Predictors of local recurrence after rituximab-based chemotherapy alone in stage III and IV diffuse large B-cell lymphoma: guiding decisions for consolidative radiation // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2015. Vol.92, № 1. P. 107-112.
323. Mikhaeel N. G. et al. The optimal use of imaging in radiation therapy for lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2019. Vol.104, № 3. P. 501-512.
324. Ng A. K. et al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2018. Vol.100, № 3. P. 652-669.
325. Yu Q. et al. Radiation prior to chimeric antigen receptor T-cell therapy is an optimizing bridging strategy in relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma // *Radiotherapy and Oncology*. 2022. Vol.177. P. 53-60.
326. Dabaja B. S. et al. Making every single gray count: involved site radiation therapy delineation guidelines for hematological malignancies // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2020. Vol.106, № 2. P. 279-281.

327. Hoppe B. S. et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity //Journal of clinical oncology. 2008. Vol.26, № 11. P. 1858-1864.
328. Petersen P. M. et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold //Acta Oncologica. 2015. Vol.54, № 1. P. 60-66.
329. Marks L. B. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2010. Vol.76, № 3. P. S10-S19.
330. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
331. A Dodero, A Guidetti Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia . 2019 Apr;33(4):1047-1051. doi: 10.1038/s41375-018-0320-9. Epub 2019 Jan 10.
332. Мангасарова Я. К. et al. Ответ-адаптированная стратегия терапии первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования // Клиническая онкогематология. 2024. № 4 (17). С. 335–346.
333. Emanuele Zucca, et al Observation vs. radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma patients with complete response to standard immunochemotherapy: The IELSG37 randomized trial. Journal of Clinical Oncology Volume 41, Number 17_suppl https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA7505
334. J.Shen, J.Liu . Bruton’s tyrosine kinase inhibitors in the treatment of primary central nervous system lymphoma: A mini-review Front. Oncol., 17 November 2022 Sec. Neuro-Oncology and Neurosurgical Oncology Volume 12 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1034668>
335. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology B-Cell Lymphomas Version 3. 2024 — October 10, 2024
336. Fabian Knörr , Martin Zimmermann , Andishe Attarbaschi et al, Dose-adjusted EPOCH-rituximab or intensified B-non-Hodgkin lymphoma therapy for pediatric primary mediastinal large B-cell lymphoma. Results from the study B-NHL-BFM-04 and the NHL-BFM registry 2012 Haematologica. 2021 Sep 9;106(12):3232–3235. doi: 10.3324/haematol.2021.278971
337. Huang G, Huang J, Zhang Z, Xue C, Liu Y. Nivolumab plus gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin chemotherapy induce durable complete remission in relapsed/refractory

- primary mediastinal B-cell lymphoma: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020 Aug;48(8):300060520945075. doi: 10.1177/0300060520945075. PMID: 32783492; PMCID: PMC7425276.
338. Xue Y, Gao S, Gou J, Yin T, He H, Wang Y, Zhang Y, Tang X, Wu R. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: preclinical and clinical studies and mechanism of action. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021 Feb;18(2):187-203. doi: 10.1080/17425247.2021.1825376. Epub 2020 Oct 5. PMID: 32954856.
339. Современные принципы ведения беременности у пациенток с лимфомами / Р. Г. Шмаков, А. И. Ахмедова, Е. С. Полушкина [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 7. – С. 40-48. – DOI 10.18565/aig.2019.7.40-48. – EDN LEWTUM.
340. Wolters V, Heimovaara J, Maggen C, Cardonick E, Boere I, Lenaerts L, Amant F. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Mar;31(3):314-322. doi: 10.1136/ijgc-2020-001776. PMID: 33649001; PMCID: PMC7925815.
341. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, Halaska MJ, Fruscio R, Lok CAR, Boere IA, Zola P, Ottevanger PB, de Groot CJM, Peccatori FA, Dahl Steffensen K, Cardonick EH, Polushkina E, Rob L, Ceppi L, Sukhikh GT, Han SN, Amant F; International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):337-346. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30059-7. Epub 2018 Jan 26. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Sep;22(9):e389. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00475-7. PMID: 29395867.
342. Федорова Л. В., Лепик К. В., Коцелябина П. В., Кондакова Е. В., Попова М. О., Борзенкова Е. С., Байков В. В., Моисеев И. С., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ В ДОЗЕ 40 МГ И 3 М Г/КГ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА // *Гематология и трансфузиология.* 2022. №5
343. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *NEJM* 1993, Sept 30, 329(14): 987-994.
344. Marcia Torresan Delamain 1, Maria Gomes da Silva 2, Eliana Cristina Martins Miranda 3, Joana Desterro 2, Stefano Luminari 4, Anna Fedina 4, Francesco Merli 5, Carlos Sergio Chiattonne 6, Katia Borgia Barbosa Pagnano 1, Massimo Federico 4, Carmino Antonio de

- Souza. Age-adjusted international prognostic index is a predictor of survival in gastric diffuse B-cell non-Hodgkin lymphoma patients. *Rev Bras Hematol Hemoter* . 2016 Jul-Sep;38(3):247-51. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.04.010.
345. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. Martine E D Chamuleau, Frank Stenner, Urban Novak, Monique C Minnema, Paul Geerts, MDj,ac^{*} et al. *The Lancet* Dec 2023, Vol.10, Iss 12
346. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: A pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99:2685–2693. doi: 10.1182/blood.v99.8.2685.
347. Протокол диагностики и лечения больных первичной тестикулярной лимфомой (ПТЛ). Королева Д.А., Щецова О.О., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови под редакцией Е.Н. Паровичниковой. 2024 год – Т2 – стр. 377-402 ИД «Практика» Москва.
348. Протокол диагностики и лечения больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой молочной железы (ПДВККЛ МЖ). Королева Д.А., Щецова О.О., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови под редакцией Е.Н. Паровичниковой. 2024 год – Т2 – стр. 355-378 ИД «Практика» Москва.
349. H Ghesquieres, M Chevrier, M Laadhari et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). *Clinical Trial Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):621-628. doi: 10.1093/annonc/mdz032.
350. Justin T Low, Katherine B Peters. Ibrutinib in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *CNS Oncol*. 2020 Mar 6;9(1): CNS51. doi: 10.2217/cns-2019-0022
351. Jun Ho Yi MD, Seok Jin Kim, Sang A Kim et al. Nivolumab in Relapsed or Refractory Primary CNS Lymphoma: Multicenter, Retrospective Study *Blood*. Volume 142, Supplement 1, Page 1772. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186554>
352. Д. А. Королева, Н. Г. Габеева, Г. М. Галстян, А. М. Ковригина, Г. А. Яцык, С. Ю. Федорова, Я. К. Мангасарова, Е. Е. Звонков. Успешное лечение рецидивов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология*. Том 68, № 3 (2023). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-398-409>

353. Christopher Dittus, Roy Ervin Strowd III, Kelly Hoye et al. A Pilot Study Evaluating Acalabrutinib for the Treatment of Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System Lymphomas. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 6616–6617. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-165139>
354. Lauren Schaff, Lakshmi Nayak & Christian Grommes. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors for the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL): current progress and latest advances. *Leukemia & Lymphoma*. Volume 65, 2024 - Issue 7 Pages 882-894. <https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2333985>
355. Khe Hoang-Xuan, Roch Houot, Carole Soussain et al. First Results of the Acsé Pembrolizumab Phase II in the Primary CNS Lymphoma (PCNSL). *Blood*. Volume 136, Supplement 1, 2020, Pages 15-16. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-141773>
356. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под редакцией И.В.Поддубной, В.Г.Савченко 2018г
357. Сидибе Н., Солодкий В.А., Сотников В.М. Непосредственные и отдаленные результаты химиолучевого лечения агрессивных нодальных неходжкинских лимфом брюшной полости и таза // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68. № 3S. С. 136-137.
358. Joachim Yahalom, Tim Illidge, Lena Specht, et al., Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group//. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2015, Vol. 92, No. 1, pp. 11-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.009>
359. Трофимова О.П., Заводнова И.З., Тумян Г.С., Прямикова Ю.И., Волкова Н.В., Зайченко О.С., Назаренко А.В. Современная лучевая терапия в мультимодальном лечении больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (результаты лечения 131 больного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). // Современная онкология. – 2018. – Т. 20, №4. – С. 5-15.
360. Виноградова Ю.Н., Рябчикова В.В., Чумаченко А.И., Карягина Е.В., Медведева Н.В., Лучинин А.С., Минаева Н.В., Шнейдер Т.В., Ходжибекова М.М., Pine Nicolas, Ильин Н.В. Особенности и результаты терапии больных первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. // Практическая онкология. – 2021. – Т. 22, №1. – с. 59-71.

361. Vikram Jairam, MD, Henry S. Park, James B. Yu, Ranjit S. Bindra, Joseph N. Contessa. Practice Patterns Related to Mitigation of Neurocognitive Decline in Patients Receiving Whole Brain Radiation Therapy // *Advances in Radiation Oncology*: July–August 2022, 7, P.1-5.
362. N. Gleim A. Rühle, S. Heider, F. Nagler, F.A. Giordano, S.E. Combs, J. Becker. Neuroprotection in radiotherapy of brain metastases: A pattern-of-care analysis in Germany, Austria and Switzerland by the German Society for radiation Oncology – working group Neuro-Radio-Oncology (DEGRO AG-NRO) // *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 2024, V.47, P.1-8.
363. Wright C.M. et al., Radiation Therapy for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: What Is the Right Regimen for Palliation? // *Advances in Radiation Oncology*, 2022, V.7, P2-12 // <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101016>]
364. Brouwer CL, Wiesendanger EM, van der Hulst PC et al. Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: review of the literature and in silico planning comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 298–308.
365. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014; 123:486-493.
366. Paul D Brown, Stephanie Pugh, Nadia N Laack et al. Randomized Controlled Trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neuro Oncol*. 2013 Oct;15(10):1429-37. doi: 10.1093/neuonc/not114. Epub 2013 Aug 16. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT00566852. PMID: 23956241 PMCID: PMC3779047 DOI: 10.1093/neuonc/not114
367. Candice Jamois, David C. Turner, Leonid Gibiansky, NewTocilizumab (TCZ) Dosing Guidance for T-Cell Engaging Bispecific Antibody-Related Cytokine Release Syndrome (CRS) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL): Insights from Pooled Clinical Trial Safety Experience and Quantitative Clinical Pharmacology (qCP) Analyses The 65th ASH Annual Meeting . *Blood* 142 (2023) 1742–1744.
368. Norbert Schmitz, Samira Zeynalova, Maike Nickelsen, CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP *Journal of Clinical Oncology*. Volume 34, Number 26, September 2016

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Паровичникова Елена Николаевна** — д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, председатель Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество», главный внештатный специалист гематолог Минздрава России
2. **Поддубная Ирина Владимировна** — академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
3. **Фалалеева Наталья Александровна** — д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
4. **Звонков Евгений Евгеньевич** — д.м.н., заведующий отделом лимфопролиферативных заболеваний, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
5. **Тумян Гаяне Сергеевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
6. **Михайлова Наталья Борисовна** — д.м.н., руководитель отдела клинической онкологии (химиотерапии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, член Российского общества онкогематологов.
7. **Габеева Нэлли Георгиевна** – к.м.н., научный сотрудник отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и

гемопозитических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

8. **Магомедова Аминат Умарасхабовна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
9. **Мангасарова Яна Константиновна** — к.м.н., заведующий отделением химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний с блоком трансплантации костного мозга и гемопозитических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
10. **Королёва Дарья Александровна** – к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопозитических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
11. **Алешина Ольга Александровна** – к.м.н., заведующая отделом клеточной и иммунной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
12. **Барях Елена Александровна** — д.м.н., зав. отделением гематологии и химиотерапии ГБК №52 г. Москвы, доцент кафедры общей терапии ФДПО РНИМУ им Н.И.Пирогова, член Российского общества онкогематологов, Европейской гематологической ассоциации
13. **Шмаков Роман Георгиевич** — д.м.н., профессор, директор института акушерства ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России
14. **Полушкина Евгения Сергеевна** — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Минздрава России
15. **Румянцев Александр Григорьевич** — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов

16. **Масчан Алексей Александрович** — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Национального общества детских гематологов и онкологов
17. **Мякова Наталья Валерьевна** — д.м.н., профессор, Заместитель главного врача по лечебной работе, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов
18. **Птушкин Вадим Вадимович** — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество» и Российского общества онкогематологов.
19. **Османов Евгений Александрович** — д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
20. **Бондаренко Сергей Николаевич** — к.м.н., НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
21. **Аль-Ради Любовь Саттаровна** — к.м.н., старший научный сотрудник консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
22. **Баранова Ольга Юрьевна** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения гематологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина», член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
23. **Константинова Татьяна Семеновна** — ГБУЗ СО «Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы № 1», член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга

- «Национальное гематологическое общество» и Российского общества онкогематологов
24. **Самойлова Ольга Сергеевна** — к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество» и Российского общества онкогематологов
25. **Капорская Татьяна Семеновна** — к.м.н., заведующая отделением гематологии, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», член Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
26. **Лапин Валерий Альбертович** — к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»
27. **Капланов Камилль Даниялович** — д.м.н., зав. гематологическим отделением №11 ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, член Российского общества онкогематологов и Ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество».
28. **Байков Вадим Валентинович** — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
29. **Ковригина Алла Михайловна** — д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
30. **Криволапов Юрий Александрович** — д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, член президиума Российского общества патологоанатомов

31. **Коновалов Дмитрий Михайлович** — к.м.н., зав. патологанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов
32. **Трофимова Оксана Петровна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной мадицины им. ак Савицкого ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
33. **Хмелевский Евгений Витальевич** – д.м.н., главный внештатный специалист-радиолог Минздрава России, руководитель отдела лучевой терапии М ОНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России.
34. **Сотников Владимир Михайлович** — д.м.н., профессор, зав. отделом Методический аккредитационно-симуляционный центр по специальности «радиотерапия» ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.
35. **Ильин Николай Васильевич** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
36. **Виноградова Юлия Николаевна** — д.м.н., руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
37. **Мухортова Ольга Валентиновна** — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, ведущий научный сотрудник отдела ядерной диагностики ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Врачи-детские онкологи.
4. Врачи-радиологи.
5. Врачи-радиотерапевты
5. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств.

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 40 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой

доказательств (табл. 4, 5).

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа

УДД	Расшифровка
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа.
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа.
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль».
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами.

Окончательная редакция. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ

При проведении химиотерапии рекомендуется контролировать вес пациента и производить пересчет доз противоопухолевых препаратов при изменении веса.

А3.1.1 Схемы терапии ДВКЛ у взрослых

R-СНОР

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [73, 266–269]
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- #Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–5

Лечение возобновляется на 22 день в протоколе R-СНОР-21 и на 15 день в протоколе R-СНОР-14

Филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим** 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов [212].

У пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией возможно применение пегилированного липосомального #доксорубин** 30 мг/м² в/в кап., день 1 [85]

R-CVP [112, 113]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 [266–269]

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

Лечение возобновляется на 22 день

BR [114, 115]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
- #Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 28 день

R-miniCHOP (для пациентов старше 80 лет и при сопутствующей патологии)

[110, 111]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- #Доксорубин** 25 мг/м² в/в кап., день 1
- #Циклофосфамид** 400 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин** 1 мг в/в, день 1
- #Преднизолон** 40 мг/м² внутрь, дни 1–5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CEOP [31, 86]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- #Этопозид** 50 мг/м² в/в, день 1 и 100 мг/м² перорально день 2 и 3
- 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-GCVP [87]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

- #Гемцитабин** 750 мг/м² (цикл 1), 875 мг/м² (цикл 2), 1000 мг/м² (цикл 3 и далее) в/в кап., дни 1, 8
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- #Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–5

Эскалация дозы #гемцитабина** проводится в случае отсутствия гематологической токсичности. Лечение возобновляется на 22 день

R-CCOP [84]

- Ритуксимаб** [89]
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Пегилированный липосомальный доксорубин** 30 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин** 2 мг в/в, день 1
- #Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–5

R-CHOP [270]

- Ритуксимаб** [89]
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубин** 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** 100 мг внутрь, дни 1–5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP [271]

- Ритуксимаб** [89]
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- #Циклофосфамид** 500 мг/м² в/в кап., день 1
- #Митоксантрон** 10 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин** 1,0 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- #Преднизолон** 80 мг внутрь, дни 1–5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B [122, 356]

- Ритуксимаб**

- 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- #Циклофосфамид** 350 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат** 400 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Кальция фолиат** 15 мг внутрь каждые 6 часов × 6 приемов, начиная через 24 часа после метотрексата **
- 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

R-mNHL-BFM-90 [75]

Схема лечения: предфаза, далее чередующиеся 4 блока (А, В, А, В).

Предфаза:

- #Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни

Блок В

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубин** 25 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни

DA-R-EPOCH, DA-EPOCH-R [119, 336, 346]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0, все циклы курса
- Этопозид** 50 мг/м²/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин** 10 мг/м²/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- #Винкристин** 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, день 5
- #Преднизолон** 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1–5

Лечение возобновляется на 22 день

*В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид**, доксорубицин** и циклофосфамида** корректируют 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%

Pola+R-СНР [83]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1, циклы 1–8
- Полатумумаб ведотин 1,8 мг/кг в/в кап., день 1, циклы 1–6
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1, циклы 1–6
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в кап., день 1, циклы 1–6
- #Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–5, циклы 1–6

Лечение возобновляется на 22 день (длительность каждого цикла – 21 день). Всего 8 циклов.

В день 1 после введения #преднизолона** остальные препараты можно вводить в любой последовательности.

R-ЕРОСН/R-НМА [98, 109, 331]

Циклы 1, 3 (R-ЕРОСН):

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., 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/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, день 5
- #Преднизолон** 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1–5 или #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, дни 1–5

Циклы 2, 4 (R-НМА):

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 0
- Метотрексат** 500 мг/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией, 1-й день
- Цитарабин** 1000 мг/м² в/в каждые 12 ч, 2–3-й дни (всего 4 введения)
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, дни 1–5

Для больных ДВКЛ с экспрессией белка MUM1 к терапии добавляется #Леналидомид** 25 мг внутрь однократно с 1 по 10 день каждого цикла

mSMART-START [98]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, капельно 0 день
- Доксорубин** 50 мг/м²/сут в/в, капельно 1-й день
- Винкристин** 1,4 мг/м² в/в струйно, 1-й день
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, капельно 1-й день
- #Преднизолон** 60 мг/м² в день внутрь, 1–5 дни
- #Леналидомид** 25 мг в день внутрь с 1 по 10 день каждого курса
- #Ибрутиниб** 280 мг в день внутрь с 1 по 10 день каждого курса

bioSMART-START [98]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, капельно 0 день
- #Леналидомид** 25 мг в день внутрь с 1 по 10 день каждого курса
- #Ибрутиниб** 280 мг в день внутрь с 1 по 10 день каждого курса

Программа лечения ДВКЛ non-GCB вариант у взрослых

R2-mNHL-BFM-90 [82]

Схема лечения: предфаза, далее чередующиеся 4 блока (А, В, А, В) с #леналидомидом**

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день

- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Леналидомид** 25 мг per os с 1 по 10 день каждого курса

Блок В

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 25 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Леналидомид **25 мг per os с 1 по 10 день каждого курса

Программа лечения ДВКЛ non-GCB вариант с коэкспрессией с-МУС+VCL2 (DEL) у взрослых [98]

Схема лечения: предфаза, далее чередующиеся 2 блока (А, А) с #леналидомидом** и 2 курса R-EPCH с #полатузумаб ведотином

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Леналидомид** 25 мг per os с 1 по 10 день курса

Р0а-R-EPCH

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 0, все циклы курса
- Этопозид** 50 мг/м²/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)

- Доксорубицин** 10 мг/м²/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, день 5
- #Преднизолон** 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1–5
- #Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в/в кап., день 1, циклы 2, 4

*Важно помнить, что в курсах с применением #полатузумаб ведотина исключается винкристин**.

Программа лечения ДВККЛ GCV вариант с коэкспрессией с-Мyc+BCL2 (DEL) у взрослых[98, 83]

Схема лечения: предфаза, далее чередующиеся 2 блока (А, А) и 2 курса R-EPCH с #полатузумаб ведотином

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни

Pola-R-EPCH

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 0, все циклы курса
- Этопозид** 50 мг/м²/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин** 10 мг/м²/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, день 5
- #Преднизолон** 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1–5
- #Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в/в кап., день 1, циклы 2, 4

*Важно помнить, что в курсах с применением #полатузумаб ведотина исключается винкристин**.

Программа лечения DHL с перестройкой с-Мyc+BCL2 у взрослых [98]

Схема лечения: предфаза, далее чередующиеся 4 блока (А, В, А, В) с венетоклаксом** и #полатузумаб ведотином.

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Венетоклакс** 200 мг per os с 1 по 10 день курса

Блок В

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Доксорубин** 25 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в/в кап., день 1

*Важно помнить, что в курсах с применением полатузумаб ведотина исключается винкристин**.

Программа лечения ДНЛ с перестройкой с-МУС+VCL6 у взрослых [98, 102]

Схема лечения: предфаза, далее чередующиеся 4 блока (А, В, А, В) с #леналидомидом** и ибрутинибом**.

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в, 3-й день

- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Ибрутиниб** 420 мг per os с 1 по 10 день курса
- #Леналидомид** 25 мг per os с 1 по 10 день курса

Блок В

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 25 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Ибрутиниб** 420 мг per os с 1 по 10 день курса
- #Леналидомид** 25 мг per os с 1 по 10 день курса

Программы лечения первичной медиастинальной лимфомы ПМЛ-16, ПМЛ-19 у взрослых [98, 127]

Схема лечения ПМЛ-16: предфаза, далее 2 блока (А, В) + 4 курса R-ЕРОСН

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- #Доксорубицин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни

Блок В

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 25 мг/м² в/в, 4–5-й дни

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни

Курс R-ЕРОСН:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., 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/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, день 5
- #Преднизолон** 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1–5 или #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, капельно дни 1–5

Схема лечения ПМЛ-19: предфаза, далее 2 блока (А, В) + 2 курса R-ЕРОСН с #Леналидомидом**

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Леналидомид** 25 мг per os с 1 по 10 день курса

Блок В

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 25 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Леналидомид** 25 мг per os с 1 по 10 день курса

Курс R-ЕРОСН:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., 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/сут в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в, день 5
- #Преднизолон** 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1–5 или #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, капельно дни 1–5
- #Леналидомид** 25 мг per os с 1 по 10 день курса

Программа лечения медиастиальной лимфомы серой зоны МЛСЗ-16 у взрослых [98]

Схема лечения: предфаза, далее 2 блока (А, А) + 4 курса R-ВЕАСОРР-14

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–3-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг мг/м² в/в, 1–3-й дни

Блок А:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни

R-ВЕАСОРР-14

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в капельно 0 день цикла
- Доксорубицин** 25 мг/м² в/в капельно 1 день цикла
- Циклофосфамид** 650 мг/м² в/в капельно 1 день цикла
- Этопозид** 100 мг/м² в/в капельно 1-3 день цикла
- #Дакарбазин** 375 мг/м² в/в капельно 1 день цикла
- Блеомицин** 10 мг/м² в/в капельно 8 день цикла
- Винкристин** 1.4 мг/м² в/в капельно 8 день цикла
- #Преднизолон** 80 мг/м² внутрь 1-7 день цикла

*Начало очередного курса на 15 день

Программа лечения медиастинальной лимфомы серой зоны «MGZL-2017» у

взрослых

R-DA-EPOCH-Dasar [98]

- Дакарбазин** 375 мг/м² В/в инфузия День 5
- Ритуксимаб** 375 мг/м² В/в инфузия День 1
- Этопозид** 50 мг/м² В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов
Дни 1—4
- #Преднизолон** 60 мг/м² Перорально 2 раза в сутки Дни 1—5
- #Винкристин** 0,4 мг/м² В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов
Дни 1—4
- Доксорубин** 10 мг/м² В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов
Дни 1—4
- Циклофосфамид** 750 мг/м² В/в болюсно в течение 15 минут День 5

Программы лечения плазмобластной лимфомы без/с мутацией TP53 у взрослых

[98]

Схема лечения: предфаза, далее 4 блока (А, А, А, А) с #леналидомидом**

Блок А:

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0-й день
- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,0 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно, 1-й день
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 120 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Леналидомид** 25 мг per os с 1 по 10 день курса

Для пациентов с мутацией в гене TP53 при наличии возможности показано обсудить вопрос о проведении алло-ТГСК.

V-EPOCH [161]

- Этопозид** 50 мг/м² В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов
Дни 1—4
- #Преднизолон** 60 мг/м² Перорально 2 раза в сутки Дни 1—5
- #Винкристин** 0,4 мг/м² В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов
Дни 1—4

- Доксорубицин** 10 мг/м² В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов
Дни 1—4
- Циклофосфамид** 750 мг/м² В/в болюсно в течение 15 минут День 5
_#Бортезомиб** 1,3 мг/м² день 1 в/в инфузия

Программа лечения лимфомы Беркитта ЛБ-М-22 у взрослых [98]

Схема лечения для ограниченных/ полностью резецированных стадий и при плохой переносимости

Предфаза, далее проводятся 2 блока А и С, далее возможно провести 2 курса R-ЕРОСН

А3.1.2 Программы лечения лимфомы Беркитта у взрослых

ЛБ-М-04 [204]

Схема лечения: предфаза – А – С – А – С.

Предфаза:

- Циклофосфамид** 200 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- #Дексаметазон** 20 мг в/в, 1–5-й дни

Блок А:

- #Ифосфамид** 800 мг/м² в/в, 1–5-й дни
- Метотрексат** 1,5 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винкристин** 2 мг в/в струйно в 1 день
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в, 3-й день
- Цитарабин** 150 мг/м² в/в каждые 12 ч, 4–5-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 100 мг/м² в/в, 4–5-й дни
- #Дексаметазон** 10 мг/м² в/в, 1–5-й дни

Блок С:

- Метотрексат** 1,5 г/м² в/в (в течение 12 ч), 1-й день
- Винбластин** 10 мг в/в, 1-й день
- Цитарабин** 2 г/м² в/в каждые 12 ч, 2–3-й дни (всего 4 введения)
- #Этопозид** 150 мг/м² в/в, 3–5-й дни
- #Дексаметазон** 20 мг в/в, 1–5-й дни

Профилактику нейтролейкемии проводят в 1-й день предфазы и в 1-й день каждого блока в виде интратекального введения ХТ: цитарабин** 30 мг, #метотрексат** 15 мг (кроме беременных женщин), #преднизолон** 30 мг.

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

R-Hyper-CVAD/R-HMA [272]

Циклы 1, 3, 5, 7 (Hyper-CVAD):

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 1-й, 11-й дни (циклы 1, 3)
- Циклофосфамид** 300 мг/м² в/в каждые 12 ч, 1–3-й дни (всего 6 введений)
- #Дексаметазон** 40 мг в/в или внутрь, 1–4-й, 11–14-й дни
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, 4-й день
- Винкристин** 2 мг в/в, 4-й, 11-й дни

Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA):

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 2-й, 8-й (циклы 2, 4)
- Метотрексат** 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, 1-й день
- Цитарабин** 3 г/м² (у больных старше 60 лет — 1 г/м²) в/в каждые 12 ч, 2–3-й дни (всего 4 введения)

Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений: метотрексат** 12 мг интратекально (кроме беременных женщин), 2-й день, #цитарабин** 100 мг интратекально, 7-й день

Филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надира или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим** 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов.

CODOX-M/IVAC [345]:

CODOX-M (циклы 1, 3)

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в 1 и 9 день
- Циклофосфамид** 800 мг/м² в/в, день 1
- #Винкристин** 1,5 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
- #Доксорубицин** 40 мг/м² в/в, день 1
- #Циклофосфамид** 200 мг/м²/сут в/в, дни 2–5
- Метотрексат** 3000 мг/м² в/в в течение 24 часов, день 10
- Цитарабин** 70 мг интратекально, цикл 1, 3,
- #Метотрексат** 15 мг интратекально, цикл 1, 3
- Кальция фолинат** 15 мг в/в через 24 часа после интратекального введения метотрексата **

IVAC (циклы 2, 4)

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в 3 и 7 дни
- Этопозид** 60 мг/м² в/в кап., дни 1–5
- #Ифосфамид** 1500 мг/м² (у пациентов старше 65 лет — 1 г/м²) в/в, дни 1–5
- Цитарабин** 2000 мг/м² (у пациентов старше 65 лет — 1 г/м²), дни 1–2 (всего 4 введения)
- Цитарабин** 70 мг интратекально, цикл 2, 4,
- #Метотрексат** 15 мг интратекально, цикл 2, 4
- 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 $>75 \times 10^9/\text{л}$

LMB 95[98]

Схема лечения:

- Группа низкого риска
СОРAD – СОРAD
- Группа промежуточного риска
СОР–СОРADM#1–СОРADM#2–СУМ#1–СУМ#2– m1
- Группа высокого риска
СОР – СОРADM #1 – СОРADM #2 – СУВЕ #1– СУВЕ #2– m1 – (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) – m2 – m3 – m4

СОР

- #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)

СОРADM

- #Винкристин** 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в СОРADM #2)
- #Метотрексат** 3 г/м² в/в в течение 3 часов, в группе высоко риска 8 г/м² в течение 4 часов, день 1
- Кальция фолинат** 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2–4
- Доксорубицин** 60 мг/м² в/в, день 2

- #Циклофосфамид** 500 мг/м² (1000 мг/м² в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, дни 2–4 (всего 6 введений)
- #Преднизолон** 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1–6
- #Метотрексат** 15 мг + #гидрокортизон** 15 мг интратекально, дни 2, 6 (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином** 30 мг в дни 2, 4, 6)

COPAD

- #Винкристин** 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
- Доксорубицин** 60 мг/м² в/в, день 2
- #Циклофосфамид** 500 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 2–4 (всего 6 введений)
- #Преднизолон** 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1–6

СУМ

- #Метотрексат** 3 г/м² в/в в течение 3 часов, день 1
- Кальция фолинат** 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
- Кальция фолинат** 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 противоопухолевых препаратов

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 $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$ без поддержки Г-КСФ

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

A3.1.3 Схемы лечения рецидивов у пациентов с агрессивными нефолликулярными В-клеточными лимфомами у взрослых

R+/-DHAP [31, 163]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0 или 1-й дни
- #Дексаметазон** 40 мг в/в, дни 1–4
- #Цисплатин** 100 мг/м² в/в кап. 12-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин** 2 г/м² в/в кап. 2 раза в день, день 3

R+/-ESHAP [164]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0 или 1-й дни
- #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

R+/-ICE [165]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0 или 1-й дни
- #Этопозид** 100 мг/м² в/в кап., дни 1–3
- Ифосфамид** 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- #Карбоплатин** AUC 5 с использованием формулы Calvert; максимально 800 мг в/в кап., день 2

Лечение возобновляется на 22-й день

#Полатузумаб ведотин + R-ICE [170]

- #Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в/в, день 1
- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, день 1
- #Этопозид** 100 мг/м² в/в кап., дни 1–3
- Ифосфамид** 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- #Карбоплатин** AUC 5 с использованием формулы Calvert; максимально 800 мг в/в кап., день 2

Лечение возобновляется на 22-й день. По окончании двух циклов терапии необходимо выполнить оценку ответа с применением ПЭТ-КТ. В случае достижения полного ответа после двух циклов терапии возможно провести третий цикл терапии или перейти к подготовке к аутоТГСК. В случае достижения частичного ответа необходимо продолжить третий цикл Pola-R-ICE с последующей оценкой ответа.

После проведения аутоТГСК по восстановлению гематологических показателей следует три цикла монотерапии #полатузумабом ведотином (1,8 мг/кг в/в), цикл 21 день. [170]

R+/-GDP [166, 177]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0 или 1-й дни
- #Цисплатин** 75 мг/м² в/в кап., день 1
- #Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- #Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4

R+/-GemOx [167, 173]

- #Гемцитабин** 1200 мг/м² в/в кап., день 1, 8
- #Оксалиплатин** 120 мг/м² в/в кап., день 2
- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, день 1

R+/-DHAX [168]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0 или 1-й дни
- #Дексаметазон** 40 мг в/в, дни 1–4
- #Оксалиплатин** 130 мг/м² в/в кап., день 1
- Цитарабин** 2 г/м² в/в кап., дни 2, 3

R+/-MINE [169]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0 или 1-й дни
- #Ифосфамид** 1500 мг/м² в/в кап., день 1
- #Месна** 1000 мг/м² в/в кап., дни 1–3
- #Этопозид** 150 мг/м² в/в кап., дни 1–3
- #Митоксантрон** 12 мг/м² в/в кап., день 1

BR [174, 175]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- или

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 1 [266–269]

- #Бендамустин** 120 мг/м² в/в кап., дни 2, 3

Лечение возобновляется на 22 день

Pola-BR [179]

- #Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в/в кап., день 1
- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- #Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день (длительность каждого цикла – 21 день). Всего 6 циклов.

В день 1 каждого цикла препараты можно вводить в любой последовательности.

R+/-CEPP [176]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0 или 1-й дни
- Циклофосфамид** 600 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- #Этопозид** 70 мг/м² в/в кап., дни 1–3
- Прокарбазин** 60 мг/м² внутрь, дни 1–10
- #Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–10

Начало курса на 28 день

R+/-#Гемцитабин + #винорелбин** [178]**

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в, 0 или 1-й дни
- #Гемцитабин** 1000 мг/м² в/в кап., дни 1 и 8
- #Винорелбин** 30 мг/м² в/в, дни 1 и 8

Лечение возобновляется на 22 день. Всего не более 6 циклов

Ритуксимаб + ибрутиниб** + леналидомид**[180]**

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 1
- #Леналидомид** 25 мг внутрь 1 раз в день, дни 1–21
- #Ибрутиниб** 560 мг внутрь 1 раз в день непрерывно, дни 1–28

Суммарно проводится 6 циклов. Цикл возобновляется на 29 день.

#Пембролизумаб [181]**

- #Пембролизумаб** 2 мг/кг массы тела или 200 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели

Лечение проводится 2 года или до развития неприемлемой токсичности.

#Ниволумаб**

- #Ниволумаб** в дозе 240 мг или 40 мг в виде 60-минутной внутривенной инфузии каждые 2 недели [98, 125–126].

Лечение проводится 2 года или развития неприемлемой токсичности.

#Брентуксимаб ведотин** [126]

- #Брентуксимаб ведотин** 1,8 мг/кг массы тела в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели

Лечение проводится 2 года или до развития неприемлемой токсичности.

Глофитамаб (монотерапия фиксированной длительности) [186]

- о #Обинутузумаб** Цикл 1 день 1: 1000 мг в/в
- о Глофитамаб Цикл 1: день 8 - 2,5 мг в/в; день 15 – 10 мг в/в; Циклы 2-12: день 1 – 30 мг в/в

Лечение возобновляется на 22-й день (длительность каждого цикла – 21 день).

Глофитамаб + GemOx [187]

- о #Обинутузумаб** Цикл 1 день 1: 1000 мг в/в
- о #Гемцитабин** Цикл 1 день 2, Циклы 2-8 день 1 - 1000 мг/м² в/в
- о #Оксалиплатин** Цикл 1 день 2, Циклы 2-8 день 1 - 100 мг/м² в/в
- о Глофитамаб Цикл 1: день 8 - 2,5 мг в/в; день 15 – 10 мг в/в; Цикл 2-12: день 1 – 30 мг в/в

Лечение возобновляется на 22-й день (длительность каждого цикла – 21 день). [187]

*Все пациенты должны получить одну дозу #обинутузумаба** – 1000 мг в день 1 цикла 1 (за 7 дней до начала лечения препаратом глофитамаб), что позволяет снизить риск развития синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) Перед инфузией препарата глофитамаб в циклах 1 и 2 должна быть в наличии, как минимум, одна доза тоцилизумаба** 8 мг/кг для применения в случае развития СВЦ. Должна быть обеспечена возможность введения дополнительной дозы тоцилизумаба** в течение 8 часов с момента введения предыдущей дозы тоцилизумаба**.[185, 367]*

А3.1.5 Схемы лечения пациентов с ПЛЦНС у взрослых

Монотерапия высокими дозами метотрексата [273,274]:**

- Метотрексат** 8000 мг/м² в/в кап. в течение 4 часов.
Возобновление лечения на 15 день, всего 8 циклов
или
- Метотрексат** 3500 мг/м² в/в кап. Возобновление лечения на 22 день, всего 4 цикла, с последующей лучевой терапией

MT-R [131]

- Метотрексат** 8000 мг/м² в/в кап. в течение 4 часов, день 1
- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 3
- #Темозоломид** 150 мг/м² внутрь, дни 7–11

Возобновление лечения на 15 день. Всего 6 циклов

Метотрексат + цитарабин** [130]**

- Метотрексат** 3500 мг/м² в/в кап., день 1
- Цитарабин** 2000 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2–3

Возобновление на 22 день. Всего 4 цикла

MATRix [143]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день –5 и 0
- Метотрексат** 3500 мг/м² в/в кап., день 1
- Цитарабин** 2000 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2–3
- #Тиотепа 30 мг/м² в/в, день 4

Возобновление на 22 день. Всего 4 цикла

#Темозоломид + ритуксимаб** [145]**

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 1 (1–4 циклы)
- #Темозоломид** 150 мг/м² внутрь, дни 1–5

Возобновление лечения на 29 день. Всего до 12 циклов

R-MPV [140,141]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в капельно, день 1
- Метотрексат** 3500 мг/м² в/в кап. в течение 2 часов, день 2
- Винкристин** 2 мг в/в, день 2
- Прокарбазин** 100 мг/м² внутрь, дни 2–8 каждого нечетного цикла (1,3)

Возобновление лечения на 15 день, всего 4 цикла

RL-MPV [98]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в капельно, день 1
- Метотрексат** 3500 мг/м² в/в кап. в течение 2 часов, день 2
- Винкристин** 2 мг в/в, день 2
- Прокарбазин** 100 мг/м² внутрь, дни 2–8 каждого нечетного цикла (1,3)

- #Леналидомид** 25 мг/сутки внутрь, дни 2-8 каждого нечетного цикла (1,3)
- При отсутствии прокарбазина: #ибрутиниб** 420 мг/сутки/#акалабрутиниб** 200 мг/сутки/#занубрутиниб 320 мг/сутки внутрь, дни 1-10 каждого цикла, #леналидомид** 25 мг/сутки внутрь, дни 2- 8 каждого цикла

Возобновление лечения на 15 день, всего 4 цикла

ТВС + ауто-ТГСК [98]

- Тиотепа 250 мг/м² в/в кап., дни -8, -7, -6 перед ауто-ТГСК
- #Бусульфан** 4 мг/кг внутрь, дни -5, -4 перед ауто-ТГСК
- Циклофосфамид** 60 мг/кг в/в кап., -3, -2 перед ауто-ТГСК

Трансфузия ауто-ГСК в 0 день

ВВС + ауто-ТГСК [98]

- Кармустин** 400 мг в/в кап., день -6 перед ауто-ТГСК
- #Бусульфан** 4 мг/кг внутрь, дни -5, -4 перед ауто-ТГСК
- Циклофосфамид** 60 мг/кг в/в кап., -3, -2 перед ауто-ТГСК

Трансфузия ауто-ГСК в 0 день

Поддерживающая терапия ингибиторами контрольных точек (L01XC Моноклональные антитела) [351, 355]

- #Ниволумаб** 3 мг/кг каждые 2 недели в течение 6 месяцев [351]
- #Пембролизумаб** 200 мг каждые 3 недели в течение 6 месяцев [355]

А3.1.6 Схемы лечения пациентов с рецидивом ПМВКЛ в ЦНС

ДНАР + #ниволумаб + прокарбазин** [352]**

- #Ниволумаб** 40 мг/ в/в капельно, день 1
- #Цисплатин** 100 мг/м² в/в кап. в течение 24 часов, день 2
- Цитарабин** 2000 мг/м² в/в х 2 р/сутки, день 3
- Прокарбазин** 100 мг/м² внутрь, дни 1-10
- #Леналидомид** 25 мг/сутки внутрь, дни 1-10

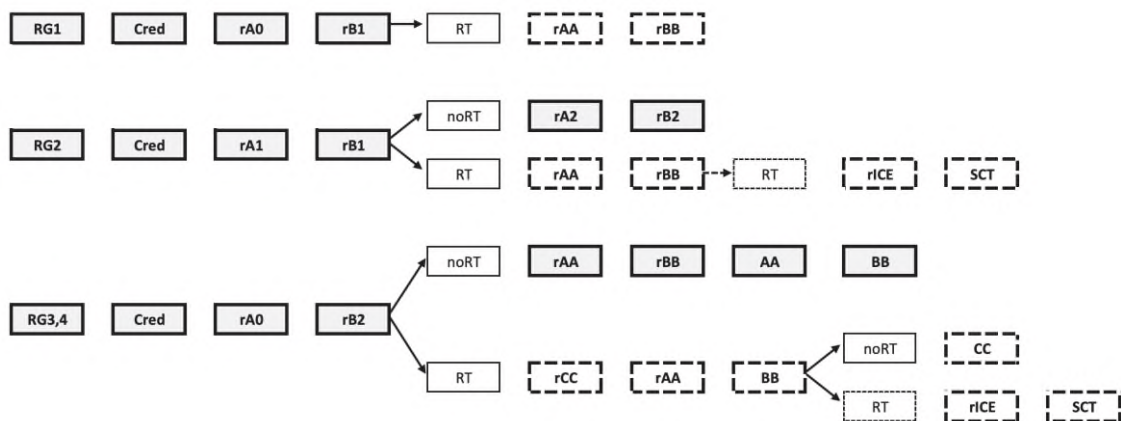
ТВВ + ауто-ТГСК [352]

- #Тиотепа 400 мг в/в кап., день -5 перед ауто-ТГСК
- Кармустин** 400 мг в/в кап., день -4 перед ауто-ТГСК
- #Бусульфан 4 мг/кг внутрь, -3, -2 перед ауто-ТГСК

Трансфузия ауто-ГСК в 0 день

3.1.6 Схема терапии агрессивных нефолликулярных В-клеточных лимфом у пациентов до 18 лет

Протокол В-NHL-2010М [151, 275]



RG — группа риска (см. раздел 7.5), Cred — циторедукция, r — ритуксимаб**, RT — остаточная опухолевая масса (подтвержденная ПЭТ/КТ и/или биопсией), noRT — отсутствие остаточной опухолевой массы, SCT — с трансфузией гемопоэтических клеток аутологичных

Циторедукция
#Дексаметазон** внутрь 10 мг/м ² 1–5 дни Циклофосфамид** в/в 1 ч 200 мг/м ² 1, 2 дни Метотрексат**/Цитарабин**/#Преднизолон**† э/л в возрастных дозах
Ритуксимаб**
Ритуксимаб** 375 мг/м ² в/в в течение 4 часов: 1 введение за 24 часа до блока A0 или A1, далее — каждые 2 недели, независимо от проводимой цитостатической терапии — 2 введения для групп RG1 и RG2, четыре введения для групп RG3 и RG4
A0
#Дексаметазон** внутрь 10 мг/м ² 1–5 дни #Ифосфамид** 1 ч в/в 800 мг/м ² 1–5 дни Винкристин** в/в 1,5 мг/м ² 1 день #Цитарабин** 1 ч в/в 150 мг/м ² 2 р/д 4, 5 дни #Этопозид** 1 ч в/в 100 мг/м ² 4, 5
Метотрексат**/Цитарабин**/#Преднизолон**† э/л в возрастных дозах
A1
#Дексаметазон** внутрь 10 мг/м ² 1–5 дни

<p>#Ифосфамид** 1 ч в/в 800 мг/м² 1–5 дни</p> <p>Винкристин** в/в 1,5 мг/м² 1 день</p> <p>#Метотрексат** 24 ч. в/в 1 г/м² 1 день</p> <p>#Кальция фолинат**[†] в/в 15 мг/м² через 42, 48, 54 ч от начала инфузии #метотрексата**</p> <p>#Цитарабин** 1 ч в/в 150 мг/м² 2 р/д 4, 5 дни</p> <p>#Этопозид** 1 ч в/в 100 мг/м² 4, 5</p>
<p>#Метотрексат**/#Цитарабин**/#Преднизолон**[†] э/л в возрастных дозах</p>
<p>АА</p>
<p>#Дексаметазон** внутрь 10 мг/м² 1–5 дни</p> <p>#Ифосфамид** 1 ч в/в 800 мг/м² 1–5 дни</p> <p>Винкристин** в/в 1,5 мг/м² 1 день</p> <p>#Метотрексат** 24 ч. в/в 5 г/м² 1 день</p> <p>#Кальция фолинат**[†] в/в 15 мг/м² через 42, 48, 54 час от начала инфузии #метотрексата**</p> <p>#Цитарабин** 1 ч в/в 150 мг/м² 2 р/д 4, 5 дни</p> <p>#Этопозид** 1 ч в/в 100 мг/м² 4, 5</p>
<p>#Метотрексат**/#Цитарабин**/#Преднизолон**[†] э/л в возрастных дозах</p>
<p>В1</p>
<p>#Дексаметазон** внутрь 10 мг/м² 1–5 дни</p> <p>Циклофосфамид** в/в 200 мг/м² 1–5 дни</p> <p>Винкристин** в/в 1,5 мг/м² 1 день</p> <p>#Метотрексат** 24 ч в/в 1 г/м² 1 день</p> <p>#Кальция фолинат**[†] в/в 15 мг/м² через 42, 48, 54 час от начала инфузии #метотрексата**</p> <p>Доксорубицин** в/в 25 мг/м² 4, 5 дни</p>
<p>#Метотрексат**/#Цитарабин**/#Преднизолон**[†] э/л в возрастных дозах</p>
<p>В2</p>
<p>#Дексаметазон** внутрь 10 мг/м² 1–5 дни</p> <p>Циклофосфамид** в/в 200 мг/м² 1–5 дни</p>

<p>Винкристин** в/в 1,5 мг/м² 1 день</p> <p>#Метотрексат** 24 ч в/в 2 г/м² 1 день</p> <p>#Кальция фолинат**[‡] в/в 15 мг/м² через 42, 48, 54 час от начала инфузии #метотрексата**</p> <p>Доксорубицин** в/в 25 мг/м² 4, 5 дни</p>
<p>#Метотрексат**/Цитарабин**/#Преднизолон**[†] э/л в возрастных дозах</p>
<p>ВВ</p>
<p>#Дексаметазон** внутрь 10 мг/м² 1–5 дни</p> <p>Циклофосфамид** в/в 200 мг/м² 1–5 дни</p> <p>Винкристин** в/в 1,5 мг/м² 1 день</p> <p>#Метотрексат** 24 ч в/в 5 г/м² 1 день</p> <p>#Кальция фолинат**[‡] в/в 15 мг/м² через 42, 48, 54 час от начала инфузии #метотрексата**</p> <p>Доксорубицин** в/в 25 мг/м² 4, 5 дни</p>
<p>#Метотрексат**/Цитарабин**/#Преднизолон**[†] э/л в возрастных дозах</p>
<p>СС</p>
<p>#Дексаметазон** внутрь 20 мг/м² 1 день</p> <p>Винкристин** в/в 1,5 мг/м² 1 день</p> <p>#Цитарабин** в/в 3 ч 2000 мг/м² 2 р/д 1, 2 дни</p> <p>#Этопозид** в/в 1 ч 100 мг/м² 3, 4, 5 дни</p>
<p>#Метотрексат**/Цитарабин**/#Преднизолон**[†] э/л в возрастных дозах</p>
<p>ICE</p>
<p>Ифосфамид** 1800 мг/м²/сут, дни 1–5</p> <p>#Карбоплатин** 500 мг/м², день 1</p> <p>#Этопозид** 150 мг/м², дни 1–3</p>
<p>#Метотрексат**/Цитарабин**/#Преднизолон** э/л в возрастных дозах</p>

[†] #метотрексат**/цитарабин**/преднизолон**, обычно 1 раз на блоке или 2 раза при инициальном поражении ЦНС.

[‡] доза #кальция фолината** определяется по концентрации метотрексата** в сыворотке

Интервалы между началом курсов (блоков) не должны быть больше 18–21 дня. Для выполнения интервалов можно использовать Г-КСФ

Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии

Миелосупрессивную цитостатическую терапию следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения противоопухолевых препаратов уровень нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>100 \times 10^9$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.

Если необходимый уровень нейтрофилов не достигается к плановому дню введения лекарственных препаратов, введение колониестимулирующих факторов продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $>1 \times 10^9$ при ежедневном контроле анализов крови, далее исследование крови повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, а также в случае повторной отсрочки курса вследствие миелотоксичности более 10 дней, проводится снижение доз препаратов до 75% от исходной дозы (кроме доз винкристина**, блеомицина** и #преднизолона**).

Приложение А3.3. Трансфузия гемопоэтических клеток аутологичных у взрослых

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови у больных старше 18 лет

Разработано несколько схем мобилизации ГСК, используемых в онкогематологии, в каждой из которых применяется Г-КСФ (АТХ L03AA Колониестимулирующие факторы).

Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК:

1. оценка статуса больного (наличие показаний для трансфузии гемопоэтических клеток аутологичных (ауто-ТГСК) (А18.05.018 Трансфузия гемопоэтических клеток), стандартное обследование для исключения факторов, препятствующих проведению высокодозного лечения, коморбидность, согласие больного, изучение предшествующей терапии - количество курсов и сроки окончания лечения, использование лучевой терапии)
2. оценка статуса болезни - глубина противоопухолевого ответа, наличие ремиссии, сроки ее достижения;

3. оценка состояния кроветворения (гистологическое исследование костного мозга позволит выявить угнетение ростков кроветворения, а также инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками)

Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК у больных старше 18 лет

Для предтрансплантационной подготовки используют режим кондиционирования ВЕАМ, который, состоит из #кармустина** (300 мг/м² × 1, день-6), #этопозид** (200 мг/м², дни от -5 до -2), цитарабина** (200 мг/м² х дважды в день, дни от -5 до -2), #мелфалана** (140 мг/м²/день × 1, дни -1) [179–182]. Схемы введения препаратов и дозы представлены в таблице А3.2.5.

Таблица А3.3.5. Схема предтрансплантационного кондиционирования ВЕАМ [292–296] у больных старше 18 лет

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Кармустина**	-6 день	300 мг/м ²	300 мг/м ²	300 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 2 ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Этопозид**	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м ²	200 мг/м ²	800 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
Цитарабин**	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м ²	400 мг/м ²	1600 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Мелфалан**	-1 день	140 мг/м ²	140 мг/м ²	140 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

Для снижения токсичности режима предтрансплантационной подготовки ВЕАМ в ряде случаев вместо #кармустина** используется #ломустин** (СЕАМ / LEАМ). Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице А3.3.6.

Таблица А3.3.6. Схема предтрансплантационного кондиционирования SEAM/LEAM у больных старше 18 лет [292, 296–299]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Ломустин **	–6 день	200 мг/м ²	200 мг/м ²	200 мг/м ²	Внутрь
#Этопозид **	–5, –4, –3, –2 дни	200 мг/м ²	200 мг/м ²	800 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
Цитарабин **	–5, –4, –3, –2 дни	200 мг/м ²	400 мг/м ²	1600 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Мелфалан **	–1 день	140 мг/м ²	140 мг/м ²	140 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность режима предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM при лимфопролиферативных заболеваниях. Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице А3.3.7.

Таблица А3.3.7. Схема предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM у больных старше 18 лет [300, 301]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
#Бендамус тин**	–7, –6 день	200 мг/м ²	200 мг/м ²	400 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30–60 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

#Этопозид **	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м ²	200 мг/м ²	800 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
Цитарабин **	-5, -4, -3, -2 дни	200 мг/м ²	400 мг/м ²	1600 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% натрия хлорида**
#Мелфалан **	-1 день	140 мг/м ²	140 мг/м ²	140 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% натрия хлорида**

Режим кондиционирования при первичной лимфоме центральной нервной системы у больных старше 18 лет

Для предтрансплантационной подготовки у этой категории больных используется режим ТВС или ВВС [141, 302]. Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице А3.3.8 и 3.3.9.

Таблица А3.3.8. Схема предтрансплантационного кондиционирования ТВС у больных старше 18 лет

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Тиотепа	-9, -8, -7 дни	250 мг/м ²	250 мг/м ²	750 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии
#Бусульфа н**	-6, -5, -4 дни	0,8 мг/кг	3,2 мг/кг	9,6 мг/кг	Вводится в/в в виде инфузии. (при отсутствии в/в формы возможно заменить пероральной).
Циклофосф амид**	-3, -2 дни	20 мг/кг	60 мг/кг	120 мг/кг	Вводится в/в в виде инфузии.

Таблица А3.3.8. Схема предтрансплантационного кондиционирования ВВС

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Кармустин **	-6 день	200 мг/м ²	200 мг/м ²	200 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии
Бусульфан **	-5, -4 дни	4 мг/кг	4 мг/кг	8 мг/кг	Перорально
Циклофосф амид**	-3, -2 дни	20 мг/кг	60 мг/кг	120 мг/кг	Вводится в/в в виде инфузии.

Антисекреторная терапия

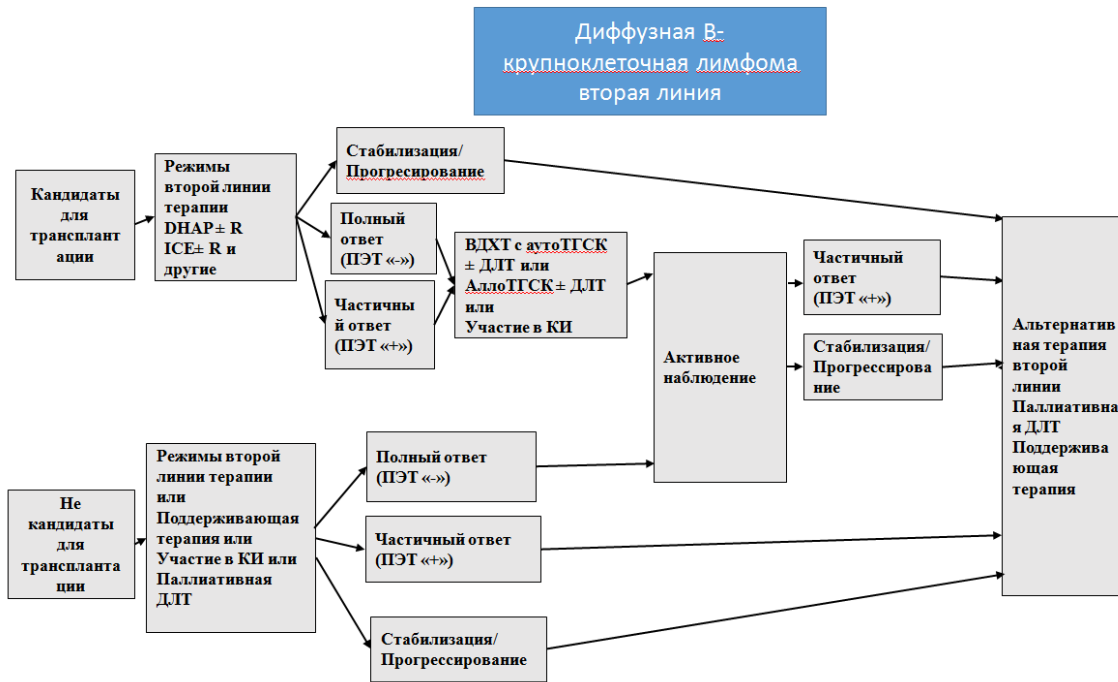
В настоящее время с антисекреторной целью применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [205, 303].

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

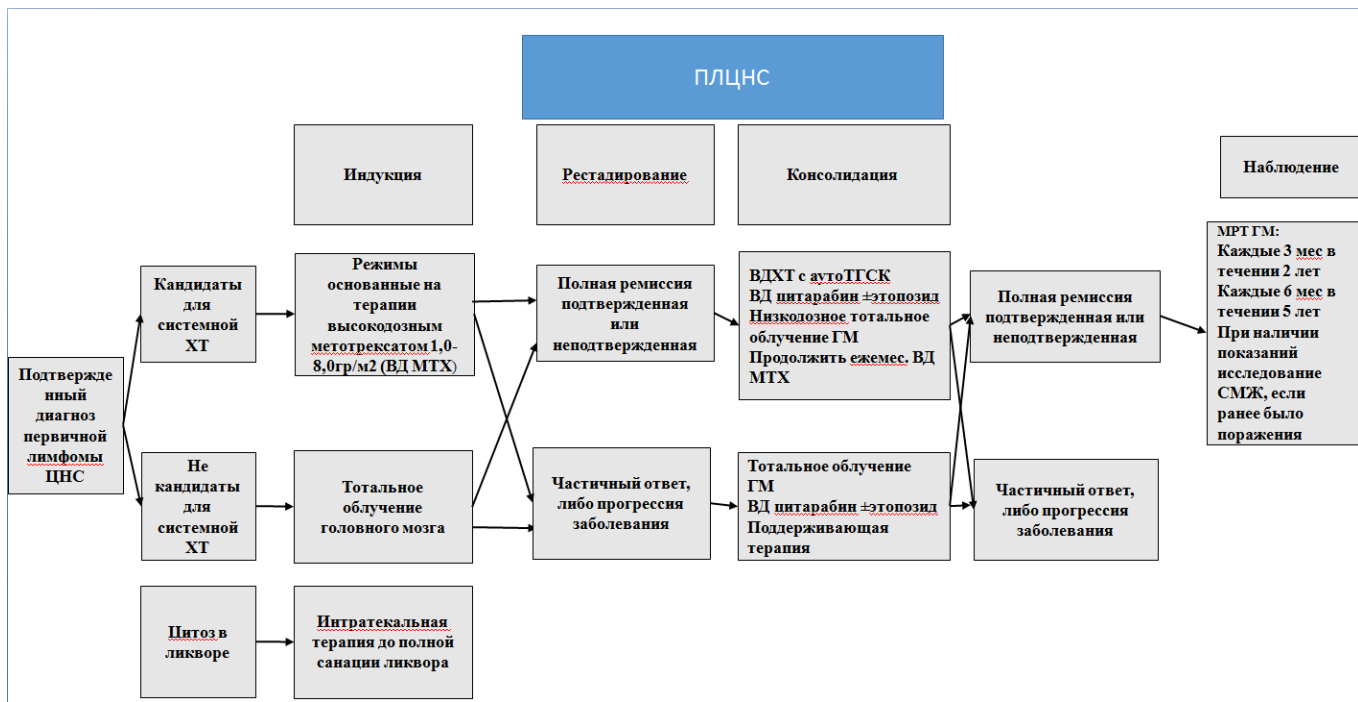
Приложение Б1.1 Алгоритм первой линии терапии пациента с ДВКЛ



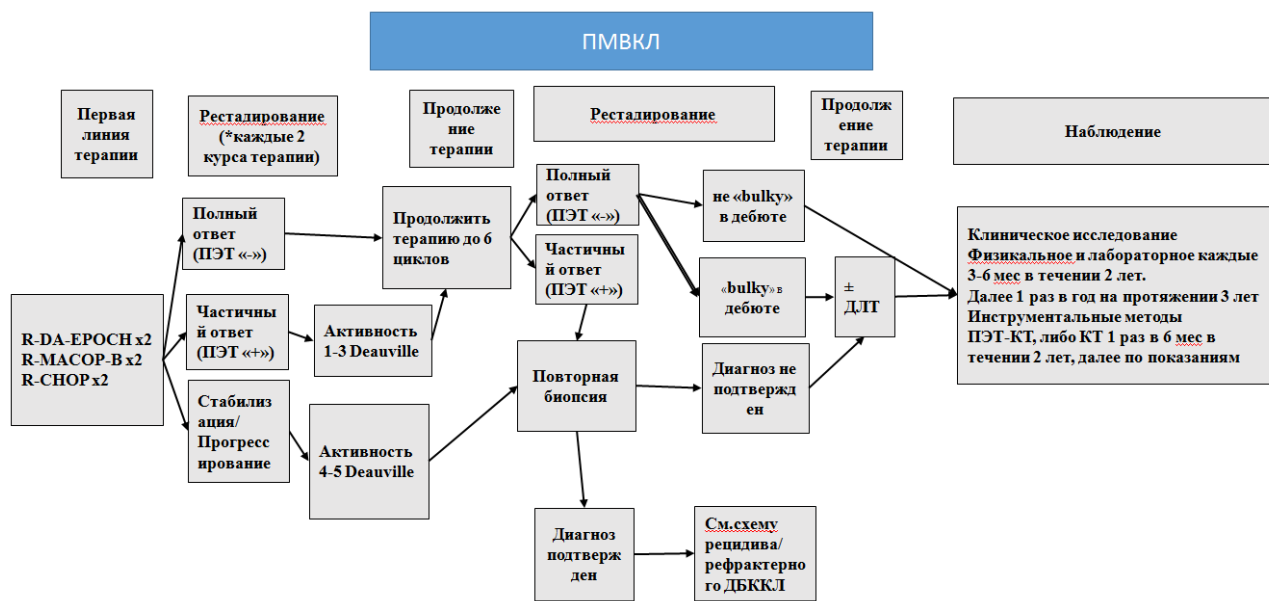
Приложение Б1.2 Алгоритм второй линии терапии пациента с ДВКЛ



Приложение Б2. Алгоритм первой линии терапии пациента с ПЛЦНС



Приложение Б3. Алгоритм первой линии терапии пациента ПМВККЛ



Приложение В. Информация для пациента

Лимфомы — это опухоли из лимфоидных клеток. Лимфома — не одна болезнь, это большая группа, включающая более 30 разных заболеваний, которые отличаются друг от друга по своим проявлениям, по течению, по ответу на лечение. Лимфомы ведут себя и лечатся совершенно по-разному. Поэтому просто слово «лимфома» ни о чем не говорит — чтобы понимать, как лечить, надо знать конкретный вариант лимфомы.

Основным анализом, позволяющим подтвердить диагноз лимфомы, является микроскопическое исследование образца лимфоидной ткани, полученной при биопсии (хирургическом удалении лимфатического узла или кусочка ткани пораженного органа). Эта ткань направляется на морфологическое исследование к врачу-патологоанатому, главная задача которого – определить, есть ли в изучаемой ткани опухолевые (лимфомные) клетки. Если врач находит опухолевые клетки в изучаемом гистологическом препарате, то следующий вопрос, на который он должен ответить – с каким видом лимфомы мы имеем дело. Для этого проводится иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование.

Прогноз зависит от многих факторов, в том числе от объема поражения, в связи с чем необходимо полное и всестороннее обследование. Своевременное и адекватное лечение является залогом успеха. Пациент должен четко выполнять все рекомендации врача относительно времени и сроков диагностических процедур, а также все назначения, касающиеся противоопухолевого лечения и сопроводительной терапии.

Во время прохождения лечения при появлении нежелательных явлений пациент обязан вовремя сообщить о них врачу для принятия своевременных решений об их коррекции.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1.

Шкала оценки общего состояния у взрослого пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)

Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы,

The ECOG Scale of Performance Status, 1982,

балльная шкала 0,1,2,3,4,5 для определения соматического состояния больных [207]

Пояснения: Оценка общего состояния больного обязательно проводится до начала терапии. После проведения предфазы или 1 курса терапии статус может поменяться, поэтому общее состояние можно оценить повторно.

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно — в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования.
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.
5	Смерть пациента

Определение групп риска ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ у взрослых пациентов

Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используются международный прогностический индекс IPI (для всей популяции пациентов — табл. 7.4.1 [228], и скорректированный по возрасту aaIPI (для пациентов моложе 60 лет — табл. 7.4.2 [229]), которые не потеряли своего значения в условиях современных программ лечения.

Таблица 1. Международный прогностический индекс (IPI)

Определение групп прогноза.

Международный прогностический индекс, IPI, для ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ.

International Prognostic Index, балльная шкала для определения прогноза больных ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ [343].

балльная шкала 0,1,2,3,4,5 для определения групп прогноза у пациентов старше 18 лет ;

Пояснения: Клинической системой прогноза ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ является международный прогностический индекс. Низкий риск по шкале IPI – 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 91%. Промежуточный риск по шкале IPI – медиана ОВ составляет 65-81 мес. Высокий риск по шкале IPI – медиана ОВ составляет 59 мес. Каждый прогностический фактор оценивается в 1 балл, которые потом суммируются (максимально 5 баллов). Пациенты, набравшие от 0 до 1 баллов, относятся к группе низкого риска; 2 балла – к группе низкого/промежуточного риска; 3 балла – к группе высокого/промежуточного риска, 4-5 баллов – к группе высокого риска.

Категория риска	Кол-во факторов риска*	Ожидаемая 3-летняя общая выживаемость, %
Низкий	0–1	91 (89–94) ¹
Низкий промежуточный	2	81 (73–86)
Высокий промежуточный	3	65 (58–73)
Высокий	4–5	59 (49–69)
<p>*Факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 60 лет • ECOG \geq 2 • Повышение активности ЛДГ в крови • Стадия III–IV 		

- > 1 экстранодальной зоны поражения

¹По данным различных клинических исследований.

Таблица 2 Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту для пациентов моложе 60 лет (aaIPI)

Международный прогностический индекс скорректированный по возрасту для ДВКЛ, DEL, DHL, ПМВКЛ, МЛСЗ, ЛБ и ПБЛ, IPI, моложе 60 лет (aaIPI)

Age-adjusted International Prognostic Index, балльная шкала [344] для определения прогноза больных моложе 60 лет

балльная шкала 0,1,2,3 для определения групп прогноза у пациентов от 18 до 60 лет ;

Пояснения: для пациентов моложе 60 лет прогноз определяется факторами, отличающимися от международного прогностического индекса (IPI) без учета возраста и экстранодальных зон поражения.

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	
<p>*Факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG \geq2 • Повышение активности ЛДГ в крови • Стадия III–IV 		

Прогностические модели типа R-IPI (пересмотренный в эру ритуксимаба**) или E-IPI (шкала для пожилых) тестированы на меньшем числе пациентов и могут рассматриваться в качестве дополнительных прогностических конструкций.

Таблица 3 Международный прогностический индекс CNS-IPI

Определение групп прогноза

Международный прогностический индекс риска развития рецидива/прогрессии с поражением центральной нервной системы (ЦНС) для ДВКЛ (aaIPI), 2016 [368]

Central Nervous System International Prognostic Index (CNS-IPI) [368]

Бальная шкала 0,1,2,3,4,5,6 оценки риска развития рецидива/прогрессии с поражением центральной нервной системы у больных старше 18 лет.

Категория риска	Кол-во факторов риска*	Риск вовлечения ЦНС в рецидиве/прогрессировании в течение 2 лет
Низкий	0–1	Менее 5%
промежуточный	2–3	Менее 5%
Высокий	4–6	Более 10%
<p>*Факторы риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст более 60 лет • Повышенный уровень активности лактадгедигрогеназы в крови • ECOG статус выше 1 • Распространенные стадии (III или IV) • Более чем один очаг экстранодального поражения • Вовлечение почек и/или надпочечников 		

В соответствии с приведенной прогностической моделью высокий риск поражения ЦНС в рецидиве ДВКЛ, ПМВКЛ, ЛБ имеют пациенты с 4–6 прогностическими факторами, а также пациенты с ВИЧ-ассоциированной лимфомой, лимфомой яичка, лимфомой высокой степени злокачественности с транслокацией MYC, BCL-2 и/или BCL-6, лимфомой высокой степени злокачественности, неклассифицируемой, или ДВКЛ с вовлечением почек или надпочечников. Недавно получены данные о том, что стадия IIE ДВКЛ с поражением молочных желез является потенциальным фактором риска для вовлечения ЦНС.