

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ»

**ДИФУЗНА В-ВЕЛИКОКЛІТИННА ЛІМФОМА**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,  
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2025**

## **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології державного некомерційного підприємства «Національного інституту раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань
Каднікова Тетяна Вікторівна	завідувач відділення онкогематології державного некомерційного підприємства «Національного інституту раку»;
Карнабеда Оксана Андріївна	доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (за згодою)
Кучкова Ольга Юріївна	завідувач гематологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою)
Любарець Тетяна Федорівна	професор кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Матюшенко Інна Юріївна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою)
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою)
Перехрестенко Тетяна Петрівна	професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (за згодою);
Рудакова Лариса Іванівна	керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою)
Селезньов Олексій Олександрович	провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою)

## Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



## Рецензенти

Клименко Сергій Вікторович керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку, КЛ «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики НУОЗУ імені П.Л. Шупика, д.мед.н.; професор;

Дягіль Ірина Сергіївна завідувач відділення онкогематології та трансплантації стовбурових клітин ДУ Науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України, д.мед.н.; професор.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік**

**ЗМІСТ**

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови...	2
Перелік скорочень.....	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	7
Частота виникнення та епідеміологія .....	8
Діагностика та патогенез / молекулярна біологія.....	9
Стадіювання та оцінка ризиків .....	10
Лікування .....	14
Оцінка відповіді.....	19
Подальше спостереження.....	20
Терапія рецидивних та рефрактерних форм ДВВКЛ.....	20
Список літератури.....	28

## Перелік скорочень

АТСК	- аутологічна трансплантація стовбурових клітин
ВДХТ	- високодозова хіміотерапія
ДВВКЛ	- дифузна В-великоклітинна лімфома
ІГХ	імуногістохімія
КТ	комп'ютерна томографія
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
МПЗ	метаболічне прогресування захворювання
ПМВКЛ	первинна медіастинальна В-клітинна лімфома
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПТ	променева терапія
ПЛР	полімеразно-ланцюгова реакція
GCB	походження: з В-клітин зародкового центру
ІНС	імуногістохімічна панель
ІРІ	Міжнародний прогностичний індекс
ЦНС	центральна нервова система
ФДГ-ПЕТ	фтордезоксиглюкозо позитронемісійна томографія
СНОР	циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин та преднізон
СеСТ	КТ із контрастуванням
(С/А/Р) КТ	КТ грудної клітки/черевної порожнини/тазу (С/А/Р) із контрастуванням
ПМВ	повна метаболічна відповідь
ASCT	аутологічна трансплантація стовбурових клітин
MUGA	багатоканальне сканування (multigated acquisition)
R-СНОР	ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин та преднізон
Pola-R-СНР	полатузумаб ведотин-піік, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізон
DA-ЕРОСН	етопозид, преднізон, вінкрисин, циклофосфамід, доксорубіцин) + ритуксимаб
RCDOP	ритуксимаб, циклофосфамід, ліпосомальний доксорубіцин, вінкрисин, преднізон)
RCEOP	ритуксимаб, циклофосфамід, етопозид, вінкрисин, преднізон
RGCVP	ритуксимаб, гемцитабін, циклофосфамід, вінкрисин, преднізон
RCEPP	ритуксимаб, циклофосфамід, етопозид, преднізон, прокарбазин
R-DHAP	ритуксимаб, цисплатин, цитарабін, дексаметазон
R-ICE	ритуксимаб, іфосфамід, карбоплатин, етопозид
R-GDP	ритуксимаб, цисплатин, гемцитабін, дексаметазон
BEAM	кармустин, етопозид, цитарабін та мелфалан

R-GEMOX	ритуксимаб, гемцитабін, оксаліплатин
ESHAP	етопозид, метилпреднізолон, цитарабін, цисплатин) ± ритуксимаб
GemOx	гемцитабін, оксаліплатин) ± ритуксимаб
MINE	іфосфамід, мітоксантрон, етопозид) ± ритуксимаб
ISRT	місцева променева терапія

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови *Diffuse large B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2015*, що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з дифузною В-великоклітинною лімфомою і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів надання допомоги. Дана КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням опитувальника AGREE II.

КН була доповнена положеннями з рекомендацій *NCCN Guidelines Version 3.2024 B-Cell Lymphomas*.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам з дифузною В-великоклітинною лімфомою. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші та не відміняє індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## *Diffuse large B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines*

### **ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ**

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) складає 30 %-58 % випадків неходжкінських лімфом. Частота випадків у Європі складає 3,8/100000/рік [1]. Частота зростає з віком та суттєво відрізняється в межах Європи. Сімейний анамнез захворювання на лімфому, аутоімунні захворювання, інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), серопозитивність до вірусу гепатиту С (НСV), велика маса тіла у молодості, а також певні професійні шкідливості були визначені факторами ризику розвитку ДВВКЛ [2]. В останні роки важливим досягненням було покращення виживаності після захворювання на ДВВКЛ в усіх країнах Європи [3].

*Коментар робочої групи: На момент розробки даної КН захворюваність на неходжкінські лімфоми в Україні складає 6,1 на 100 тис населення, смертність – 2,3 випадків на 100 тис населення (згідно даних Національного Канцер реєстру, 2022) Статистичних даних щодо захворюваності в Україні на ДВВКЛ не представлено.*

#### **Методологія**

Дана Настанова з клінічної практики була розроблена відповідно до стандартних операційних процедур ESMO для розробки Настанов із клінічної практики. Відповідна література була відібрана авторами-експертами. Резюме рекомендацій наведено у Таблиці 8. Рівні доказів та класи рекомендацій були застосовані за допомогою системи, наведеної у Таблиці 1. Твердження без оцінки були визнаними обґрунтованими стандартною клінічною практикою експертами та викладацьким складом ESMO.

Настанова була піддана анонімному процесу рецензування.

**Таблиця 1.** Рівні доказів та ступені рекомендацій (адаптовано з Товариством інфекціоністів Америки – громадською охороною здоров'я США Система класифікації послуг<sup>a</sup>)

#### **Рівні доказовості**

- |    |  |
|----|--|
| I  | Докази принаймні одного великого рандомізованого контрольованого дослідження(РКД) хорошої методологічної якості (низький потенціал упередженості) або метааналіз добре проведених РКД без неоднорідності |
| II | Малі або великі РКД з підозрою на упередженість (нижча методологічна якість) або мета-аналіз таких випробувань або випробувань із продемонстрованою гетерогенністю                                       |



III	Проспективні когортні дослідження
IV	Ретроспективні когортні дослідження або дослідження типу «випадок-контроль».
V	Дослідження без контрольної групи, описи випадків, висновки експертів
<b>Ступінь рекомендації</b>	
A	Переконливі докази ефективності зі значною клінічною користю, надійна рекомендація
B	Вагомі або помірні докази ефективності, але з обмеженою клінічною користю, як правило, рекомендується
C	Недостатні докази ефективності чи користі не переважають ризик або недоліки (побічні явища, витрати), необов'язковий
D	Помірні докази проти ефективності або несприятливого результату, як правило, не рекомендується
E	Переконливі докази проти ефективності або несприятливого результату, ніколи не рекомендується
*З дозволу Товариства інфекціоністів Америки [86].	

## ДІАГНОСТИКА ТА ПАТОГЕНЕЗ / МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ

Діагностику ДВВКЛ слід проводити в референтній гематопатологічній лабораторії із експертним рівнем морфологічної інтерпретації та необхідним обладнанням для проведення повного спектру фенотипічних та молекулярних досліджень. [V, A].

Оптимальним методом діагностики залишається хірургічна ексцизійна біопсія. [V, A]. Це дозволяє оцінити гістоархітектоніку лімфатичного вузла та надає адекватний матеріал для проведення фенотипічних та молекулярних досліджень. В ідеалі біоптат слід надсилати до лабораторії, не фіксуючи його, щоб забезпечити проведення проточної цитометрії та виділення високоякісної ДНК і РНК. Пункційна та ендоскопічна біопсія мають бути резервним варіантом для пацієнтів, у яких хірургічний підхід непрактичний або може спричинити надмірний ризик. Аспірат, одержаний за допомогою тонкоіголкової біопсії, не слід використовувати як єдине джерело встановлення діагнозу ДВВКЛ. [V, E].

А морфологічний діагноз ДВВКЛ повинен в усіх випадках підтверджуватися результатами імунофенотипування: або імуногістохімії (ІГХ), або проточної цитометрії, або комбінацією обох методик. [V, A]. Слід використовувати панелі, створені для підтвердження походження В-клітин, та достатньо вичерпні для встановлення можливих варіантів, таких як імунобластна лімфома [4], первинна медіастінальна В-клітинна лімфома (ПМВКЛ), В-великоклітинна лімфома, багата Т-клітинами/гістіоцитами, первинно-шкірна ДВВКЛ з локалізацією на нижніх кінцівках або EBV-позитивна ДВВКЛ у людей літнього віку. Також повинні визначатися альтернативні діагнози, які буває важко встановити, спираючись лише на результати патоморфологічного дослідження, та які мають важливі клінічні

наслідки, наприклад, плазмобластна лімфома або міелома з ураженням м'яких тканин, лімфома Беркітта, неklasифікована В-клітинна лімфома з проміжними ознаками між дифузною великоклітинною лімфомою та лімфомою Беркітта, бластна мантийноклітинна лімфома та деякі випадки лімфоми Ходжкіна. Запропонована імуногістохімічна панель включає маркери CD20, CD79a, BCL6, CD10, MYC, BCL2, Ki67, IRF4, CyclinD1, CD5 та CD23. Може використовуватися забарвлення на виявлення EBER-1 для визначення підтипу ДВБКЛ, позитивного на вірус Епштейна-Барра, серед літніх людей. Звіт гістологічного дослідження повинен включати діагноз відповідно до діючої класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я [5].

У випадку меншої впевненості у встановленні діагнозу, наприклад, через доступність лише невеликого зразка біоптату, або якщо популяція ймовірно неопластичних клітин має нормальний фенотип за результатами ІГХ, слід розглянути можливість тестування моноклональності В-клітин за допомогою методів на основі полімеразної ланцюгової реакції [6]. [IV, C]

Визначений за допомогою профілювання експресії генів фенотип клітини походження також є значним прогностичним фактором при ДВБКЛ [7-9]. Пухлини з фенотипом зародкового центру мають значно кращий клінічний результат, ніж ті, що мають фенотип активованих В-клітин. Природа типу 3 або неklasифікованих підгруп потребує подальшого роз'яснення. Було затверджено більш нові методи на основі оцінки обмеженої кількості генів, порівнюючи зі стандартною експресією генів, які зараз застосовуються в умовах клінічних досліджень [9-10]. Клітинне походження також можна визначити за допомогою ІГХ, проте опубліковані дані щодо прогностичного ефекту імуногістохімічних технік є суперечливими, а отже не рекомендовано рутинно приймати клінічні рішення на основі їх результатів [11-12]. Загальні проблеми з відтворюваністю також можуть обмежувати цінність ІГХ як прогностичного біомаркера [13].

Наявність перебудови MYC в поєднанні з перебудовою BCL2 та можливо інших генетичних відхилень була описана, як окрема нозологія (лімфома з двома або трьома транслокаціями). Проте прогностична значущість таких перебудов залишається суперечливою, а оптимальне клінічне ведення для них не визначене [14-16]. Така оцінка рекомендована, якщо це технічно можливо, у пацієнтів із вперше діагностованим захворюванням та його рецидивом, які одержують радикальне лікування, за допомогою інтерфазної флуоресцентної гібридизації *in situ* [IV, B]. Імуногістохімічне виявлення MYC та/або BCL2 чи їх обох (подвійні експресори) лише частково корелює з генетичними відхиленнями, проте одночасна експресія MYC та BCL2, зазвичай, асоційована з поганими наслідками [17-19].

## **СТАДІУВАННЯ ТА ОЦІНКА РИЗИКІВ**

Фізикальний огляд, статус працездатності (PS) та оцінка необхідних симптомів B [V, A]. Загальний аналіз крові, звичайний біохімічний аналіз крові, включаючи

лактатдегідрогеназу (LDH) та сечову кислоту, а також скринінгові тести на ВІЛ, вірус гепатиту В (HBV) (антиген HBs, антитіла до HBs і анти-HBc) і HCV також необхідні [V, A]. Рекомендовано електрофорез білків [IV, B]. На основі нещодавніх консенсусних рекомендацій щодо встановлення та повторного визначення стадії лімфоми, що виникли на ґрунті клінічних досліджень та результатів візуалізаційних досліджень робочих груп міжнародної конференції з злоякісних лімфом (класифікація Лугано), фтордезоксиглюкозопозитрон емісійна томографія (ФДГ-ПЕТ)/комп'ютерна томографія (КТ) тепер рекомендовано як золотий стандарт для підтвердження діагнозу пацієнта з ДВБКЛ [V, A] [20, 21]. ПЕТ/КТ більш точний, ніж КТ з контрастуванням (СеСТ) метод, з підвищеною чутливістю для вузлових та екстранодальних ділянок; на практиці часто проводять СеСТ перед ПЕТ/КТ. Якщо це не так, повну діагностику високодозовою СеСТ слід проводити, за необхідності, у поєднанні з ПЕТ/КТ та після ПЕТ-сканування [V, B]. Дійсно, СеСТ може знадобитися для кращого відмежування лімфаденопатії від кишечника; виявлення здавлення/тромбозу центральних/середостінних судин, планування променевої терапії або точнішого вимірювання вузлових ділянок в контексті дослідження. Висновки СеСТ у випадку проведення на початковому етапі визначають чи буде достатнім ПЕТ/КТ сканування з низькими дозами не посиленої КТ для повторного встановлення.

Вогнищеве поглинання ФДГ кістковим мозком із збільшенням або без нього дифузним поглинанням більш чутливе, ніж біопсія кісткового мозку (ВМВ) для інфільтрації в ДВБКЛ і є високоспецифічним [22]. Малооб'ємні з залученням (<10–20%) та дискордантні лімфоми можуть бути не виявлені ПЕТ/КТ, але ці позитивні ВМВ результати /негативні на ПЕТ/КТ становлять <10% [23]. Таким чином, біопсія більше непотрібна, коли ПЕТ/КТ сканування демонструє ураження кісток або мозку, що вказує на прогресуючу стадію захворювання, але доцільна у разі негативної ПЕТ, коли її результати можуть змінити прогноз та лікування, особливо коли пропонується скорочена кількість циклів імунотерапії [V, C].

У випадку підозри на лімфому центральної нервової системи (ЦНС) методом вибору є магнітно-резонансна томографія (МРТ) [III, A].

Діагностичну люмбальну пункцію слід розглянути у пацієнтів високого ризику, як описано вище [V, A]. Проточна цитометрія, якщо доступна, покращує виявлення клітин лімфоми в спинномозковій рідині [24].

Серцева функція (фракція викиду лівого шлуночка) повинна бути визначена перед лікуванням [V, A]. Слід обговорювати ризики безпліддя та можливості збереження фертильності в залежності від типу лікування, яке пропонується.

Стадію встановлюють за системою класифікації Енн-Арбор [I, A] (табл. 2). Нещодавно була запропонована нова система стадіювання, яка ще не була підтверджена проспективно [20]. Для прогностичних цілей необхідно розрахувати Міжнародний прогностичний індекс (PI) та PI з поправкою на вік (aaPI) [I, A] [25] (табл. 3). Інші фактори, які можуть вплинути на прогноз та стратегії лікування,

включаючи максимальний об'єм захворювання, слід оцінити [30].

**Таблиця 2. Класифікація стадіювання Анн Арбор**

<b>Стадія</b>	
I	Ураження однієї лімфатичної зони (I) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або зони (IE)
II	Ураження двох або більше лімфатичних зон з одного боку від діафрагми (II) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу чи зони та однієї або більше лімфатичної зони з одного боку від діафрагми (IIE)
III	Ураження лімфатичних зон з обох боків від діафрагми
IV	Дифузне чи дисеміноване ураження одного або більше екстралімфатичного органу з/без ураження лімфатичних тканин

**Таблиця 3. Міжнародний прогностичний індекс (IPI)**

Міжнародний прогностичний індекс (IPI)		Оцінювана 3-річна загальна виживаність [26-29] (95 % CI)	
Фактори ризику	Вік > 60 років Рівень ЛДГ сироватки > норми Стадія III–IV Функціональний статус 2-4 Екстранодальні ділянки >1		
Категорії ризику	Низький	0-1	91 (89–94)
	Помірно низький	2	81 (73–86)
	Помірно високий	3	65 (58–73)
	Високий	4-5	59 (49–69)
Міжнародний прогностичний індекс, адаптований за віком (aaIPI) у пацієнтів віком ≤60 років			

Фактори ризику	Рівень ЛДГ сироватки > норми		
	Стадія III–IV		
	Функціональний статус 2-4		
Категорії ризику	Низький	0	98 (96–100)
	Помірно низький	1	92 (87–95)
	Помірно високий	2	
	Високий	3	}75 (66–82)

ЛДГ, лактатдегідрогеназа; CI, довірчий інтервал.

**Коментар робочої групи:** Рекомендації щодо тестів, необхідних для діагностики, прогнозування і подальшого спостереження за пацієнтами з ДВБКЛ, наведено в таблиці 4. (Джерело: NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas).

**Таблиця 4. Рекомендації під час огляду на момент встановлення діагнозу**

<p><b>ВАЖЛИВО:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Належне імунофенотипування для встановлення діагнозу та визначення походження: з В-клітин зародкового центру (GCB) чи не-GCB<sup>c</sup></li> <li>▶ Імуногістохімічна панель (IHC)-маркерів: CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF4/MUM1, MYC з або без</li> <li>▶ Аналіз маркерів клітинної поверхні методом проточної цитометрії з використанням периферичної крові та/або біоптату: каппа/лямбда, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20</li> <li>• Каріотипування або FISH на мутації гена MYC; FISH на мутації гена BCL2; реаранжування BCL6, якщо виявлено MYC-позитивність</li> </ul> <p><b>КОРИСНО ЗА ПЕВНИХ ОБСТАВИН:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Додаткові імуногістохімічні дослідження для встановлення підтипу лімфоми</li> <li>▶ Панель IHC-маркерів: циклін D1, каппа/лямбда, CD30, CD138, кіназа анапластичних лімфом (ALK), вірус герпесу людини-8 (HHV8), SOX11</li> </ul>	<p><b>ВАЖЛИВО:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фізикальне обстеження: увага до ділянок, на яких розташовані лімфовузли, включаючи кільце Вальдеєра, а також розмір печінки та селезінки.</li> <li>• Функціональний статус</li> <li>• В-симптоми</li> <li>• Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою</li> <li>• Рівень ЛДГ</li> <li>• Комплексний біохімічний аналіз крові</li> <li>• Сечова кислота</li> <li>• ПЕТ-КТ (бажано) або С/А/Р КТ з контрастуванням діагностичної якості</li> <li>• Розрахунок Міжнародного прогностичного індексу (PI)</li> <li>• Аналіз на вірус гепатиту B<sup>g</sup></li> <li>• Ехокардіограма або MUGA, якщо показано схему на основі антрациклінів або антрацендіонів</li> <li>• Аналіз на вагітність у пацієнток дітородного віку (при плануванні хіміотерапії або ПТ)</li> </ul> <p><b>КОРИСНО В ПЕВНИХ ВИПАДКАХ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• КТ/МРТ голови з контрастуванням чи КТ/МРТ шиї з контрастуванням</li> </ul>
--	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гібридизація <i>in situ</i> РНК, що кодується вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) (EBER), (EBER-ISH)</li> <li>• Каріотипування або FISH на реаранжування генів IRF4/MUM1<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналіз на ВІЛ</li> <li>• Аналіз на вірус гепатиту С</li> <li>• Бета-2-мікроглобулін</li> <li>• Люмбальна пункція для пацієнтів з ризиком ураження ЦНС</li> <li>• Належна біопсія (&gt;1,6 см) ± аспірація кісткового мозку; біопсія кісткового мозку не потрібна, якщо PET-СТ демонструє ураження кісток. Біопсія кісткового мозку із негативним результатом ПЕТ-КТ може виявити дискордантну лімфому.</li> </ul> <p>Обговорити відкладене батьківство</p>
--	---

На момент розробки даної КН застосування ПЕТ-КТ в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання та є опціональною процедурою.

## ЛІКУВАННЯ

Стратегії лікування повинні бути стратифіковані відповідно до віку, значення ІРІ та можливістю застосування дозоінтенсифікованих підходів (табл. 5). За можливості, включення до клінічного дослідження є рекомендованим. У випадках високого пухлинного навантаження рекомендовано вжити запобіжних заходів, таких, як введення преднізону (перорально) протягом кількох днів як «попередня фаза» для уникнення синдрому лізису пухлини [I, A]. Слід уникати зменшення дози через гематологічну токсичність [I, A]. Фебрильна нейтропенія виправдовує профілактичне застосування гемопоетичних факторів росту у пацієнтів, які отримували радикальне лікування наміром та у пацієнтів старше 60 років [I, A].

**Коментар робочої групи:** Рекомендації з лікування та схеми системної терапії у пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ДВБКЛ додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines B-Cell Lymphomas. Крім того, робочою групою узагальнено дані щодо схем ХТ, які представлені у Додатку до даної клінічної настанови.

**Пацієнти стадії I-II (за винятком стадії II з обширним мезентеріальним ураженням)**

**I-II стадія (за винятком II стадії з поширеним захворюванням брижі)**

R-CHOP (3 цикли) з подальшим проміжним повторним стадіюванням за допомогою ПЕТ/КТ після 3 циклів, рекомендується для пацієнтів із невеликою (<7,5 см) пухлиною, за результатами дослідження FLYER.45 R-CHOP (6 циклів) з/без місцевої променевої терапії (ISRT) рекомендовано для пацієнтів з об'ємним захворюванням (≥7,5 см). R-mini-CHOP (зменшена доза CHOP зі звичайною дозою

ритуксимабу) може бути замінена для дуже ослаблених пацієнтів та пацієнтів старше 80 років з супутніми захворюваннями для покращення переносимості.<sup>61-63</sup> У проспективному, одногруповому дослідженні фази II дослідницької групи GELA, яке оцінювало безпеку та ефективність R-mini-CHOP у 149 пацієнтів старше 80 років, 4-річна ВВП і ЗВ становили 41% і 49% відповідно. Нейтропенія ступеня  $\geq 3$  була найчастішою гематологічною токсичністю, яка спостерігалася у 59 пацієнтів. Тільки ISRT окремо для ДВБКЛ пов'язано з високим рівнем рецидивів і рекомендується тільки для пацієнтів, які не є кандидатами на жодну хіміоімунотерапію. Стадія II з поширеним ураженням брижі або III, IV стадія R-CHOP (6 циклів) і *rola-R-CHP* (для пацієнтів з IPI  $\geq 2$ ) включені, як бажані схеми (обидва з рекомендацією категорії I).

#### **Пацієнти з II стадією з поширеним мезентеріальним ураженням або III, IV стадією**

R-CHOP (6 циклів) і *rola-R-CHP* (для пацієнтів з IPI  $\geq 2$ ) включені, як бажані схеми (обидва з рекомендацією категорії I). DA-EPOCH-R включено, як опція до інших рекомендованих схем. DA-EPOCH-R може бути кращим для пацієнтів з первинною великоклітинною B-клітинною лімфомою середостіння (PMBL) або з HGBLs транслокації MYC і BCL2 (лімфоми подвійного/потрійного ураження); DHL/THL). Немає жодних доказів того, що посилений режим є кращим для пацієнтів із ДВБКЛ та експресією ІНС MYC та BCL2 без хромосомних перебудов (подвійноекспресуючі лімфоми; DEL), для яких стандартний R-CHOP залишається кращим.

R-mini-CHOP можна замінити для дуже слабких пацієнтів та для пацієнтів >80 років із супутніми захворюваннями для покращення переносимості.<sup>61-63</sup>

У пацієнтів з об'ємним захворюванням або порушенням функції нирок початкова терапія має включати моніторинг та профілактику ТЛС. Результати дослідження RICOVER-poRTh (доповнення до Дослідження RICOVER-60) показали значну перевагу додавання ПТ після ПВ (оцінено за критеріями КТ) до початкових об'ємних ділянок  $\geq 7,5$  см або екстранодального залучення.<sup>64</sup> У цьому дослідженні 164 пацієнти з III–IV стадією захворювання лікували 6 циклами R-CHOP-14 і ПТ на об'ємні ділянки або екстранодальні залучення було опущено. Показники 3-річної ВВП та ЗВ значно поступалися, порівняно з відповідними показниками виживаності у пацієнтів із дослідження RICOVER-60, які отримували ту ж саму хіміоімунотерапію з ПТ на об'ємних ділянках.<sup>64</sup>

Тому, дослідження було припинено. Подібним чином, підгруповий аналіз MINT і RICOVER-60 дослідження показало, що пацієнти з ураженням скелета отримали значну користь від ПТ на місця ураження скелета.<sup>65</sup> Хоча ретроспективні аналізи підгруп можуть бути піддані упередженню відбору, перевага ПТ підтвердилася при багатofакторному аналізі в обох дослідженнях. У окремих випадках ПТ на початково об'ємних ділянках захворювання може бути корисною (категорія 2B).

Кілька рандомізованих досліджень (RICOVER 60, NHL-B2, MINT та

дослідження MegaCHOP) продемонстрували кращі результати у жінок порівняно з чоловіками, особливо у літніх людей, причому літні жінки отримують більшу перевагу від додавання ритуксимабу, ніж чоловіків.<sup>66</sup> Це можна пояснити повільнішою швидкістю виведення ритуксимабу у літніх жінок. Проспективне нерандомізоване дослідження оцінювало R-CHOP з дозою ритуксимабу 500 мг/м<sup>2</sup> у чоловіків старше 60 років із ДВВКЛ.<sup>67</sup> Ритуксимаб 500 мг/м<sup>2</sup> був пов'язаний з кращими рівнями в сироватці крові та покращеними показниками ЗВ у пацієнтів чоловічої статі порівняно з історичними даними у літніх чоловіків, які отримували ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup>. У запланованому аналізі підгрупи ритуксимаб 500 мг/м<sup>2</sup> був пов'язаний із покращенням ВБП ( $P = 0,039$ ) із тенденцією до покращення ЗВ ( $P = 0,076$ ), але також не був більш токсичним, ніж 375 мг/м<sup>2</sup> ритуксимабу у старших пацієнтів чоловічої статі. Виходячи з цих даних, доза ритуксимабу 500 мг/м<sup>2</sup> може бути розглянута у пацієнтів чоловічої статі старше 60 років, які отримують R-CHOP. А рандомізоване клінічне дослідження триває.

**Таблиця 5. Рекомендовані схеми лікування<sup>A</sup>**

<b>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ</b>			
<b>Стадія I-II</b> (за винятком стадії II з обширним мезентеріальним ураженням)	<b>Стадія II (з обширним мезентеріальним ураженням) або Стадія III-IV</b>	<b>Пацієнти з неналежною функцією лівого шлуночка<sup>d,e,f</sup> (Всі стадії)</b>	<b>Дуже ослаблені пацієнти та пацієнти старше 80 років із супутніми захворюваннями<sup>e,f</sup> (Всі стадії)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон)</li> <li>• Pola-R-CHP (полатузумаб ведотин-пік, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізон) (<math>smIPI &gt;1</math>) (category 1)</li> </ul>	<p><b><u>Бажані схеми</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон) (категорія 1)</li> <li>• Pola-R-CHP (полатузумаб ведотин-пік, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізон) (<math>IPI \geq 2</math>) (категорія 1)</li> </ul> <p><b><u>Інші рекомендовані схеми</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EPOCH з поправкою на дозу (етопозид, преднізон,</li> </ul>	<p><b><u>Інші рекомендовані схеми</u></b></p> <p>(в алфавітному порядку за категоріями)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DA-EPOCH<sup>g</sup> (етопозид, преднізон, вінкристин, циклофосфамід, доксорубіцин) + ритуксимаб</li> <li>• RCDOP (ритуксимаб, циклофосфамід, ліпосомальний доксорубіцин, вінкристин, преднізон)</li> <li>• RCEOP (ритуксимаб, циклофосфамід, етопозид,</li> </ul>	<p>RCDOP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-mini-CHOP</li> <li>• RGCVP</li> <li>• RCEPP (category 2B)</li> </ul>



	вінкристин, циклофосфамід, доксорубіцин) + ритуксимаб	вінкристин, преднізон) • <i>RGCVF</i> (ритуксимаб, гемцитабін, циклофосфамід, вінкристин, преднізон) • <i>RCEPP</i> ритуксимаб, циклофосфамід, етопозид, преднізон, прокарбазин) (категорія 2B)	
--	--	--	--

### **СПІЛЬНІ ПРОЯВИ З УРАЖЕННЯМ ЦНС<sup>h</sup>**

- **Паренхіматозні:** системні високі дози метотрексату ( $\geq 3$  г/м<sup>2</sup> або більше в рамках циклу RCHOP, який підтримується факторами росту). Для інтеграції високих доз метотрексату з RCHOP використовувалися різні схеми (на початку або в середині циклу або на 15-й день 21-денного циклу).
- **Лептоменінгеальні:** IT метотрексат/цитарабін, розглянути можливість встановлення резервуара Оммая. Системні високі дози метотрексату (3–3,5 г/м<sup>2</sup>) можна призначати у поєднанні з RCHOP або консолідаційною терапією після RCHOP + IT метотрексат/цитарабін.

### **Пацієнти віком >80 років**

Комбінація ритуксимабу з послабленою хіміотерапією, наприклад, R-miniCHOP, може викликати повну ремісію та забезпечити довгу виживаність у пацієнтів, старших 80 років [50]. Можна розглянути можливість заміни доксорубіцину гемцитабіном, етопозидом або ліпосомальним доксорубіцином або –навіть його виключення на початку або після кількох циклів у пацієнтів з порушенням серцевої функції, які ослаблені або не «витривалі» [51].

### **Профілактика рецидиву із залученням центральної нервової системи (ЦНС)**

Пацієнти групи помірного високого та високого ризику за ІРІ, особливо ті, що мають уражену більше ніж одну екстранодальну ділянку чи підвищений рівень ЛДГ, мають вищий ризик виникнення рецидиву з залученням ЦНС [52]. Ураження ячюк, нирок та наднирників оцінювалось, як додаткові фактори ризику [53]. У цих групах слід рекомендувати проведення профілактики рецидиву з залученням ЦНС. [II, A] Перебудова гена MYC асоційована з високим ризиком рецидиву з залученням ЦНС [43]. Незважаючи на широке використання, інтратекальні ін'єкції метотрексату можуть не бути оптимальним методом. Було показано, що внутрішньовенне введення високих доз метотрексату продемонструвало зв'язок з ефективним контролем

захворювання [IV, C] [54–56]. Тривають проспективні дослідження для оцінки такого альтернативного підходу.

**Коментар робочої групи:** для оцінки ризику ураження ЦНС рекомендовано використовувати прогностичну модель з *NCCN Guidelines Version 2.2024 B-Cell Lymphomas*

#### ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦІНКИ РИЗИКУ УРАЖЕННЯ ЦНС<sup>1</sup>

• Вік > 60 років	• Низький ризик	0-1
• Рівень ЛДГ сироватки > норми	• Середній ризик	2-3
• Функціональний статус > 1	• Високий ризик	4-6
• Стадія III або IV		або залучення нирок чи надниркових залоз
• Позавузлове ураження > 1 вогнище		
• Залучення нирок чи надниркових залоз		

#### Додаткові показання для профілактики ЦНС незалежно від оцінки ризику ЦНС

- ▶ Лімфома яєчка
- ▶ HGBL з транслокаціями MYC та BCL2 та/або BCL6 HGBL, NOS
- ▶ Первинна ДВБКЛ шкіри з локалізацією на нижніх кінцівках
- ▶ Стадія ІЕ ДВБКЛ молочної залози
- ▶ Залучення нирок чи надниркових залоз
  - Роль профілактики ЦНС залишається спірною, але її можна розглядати у пацієнтів із факторами високого ризику на підставі вищезгаданих критеріїв. Якщо використовується профілактика ЦНС, варіанти охоплюють:
    - ▶ Системні високі дози метотрексату (3-3,5 г/м<sup>2</sup> протягом 2-4 циклів) під час або після курсу лікування та/або
    - ▶ Інtrateкально метотрексат та/або цитарабін (4-8 доз) під час або після курсу лікування

#### Деякі ДВБКЛ вимагають особливої уваги

- Екстранодальні ДВБКЛ та ПМВБКЛ у даній настанові не розглядаються.
- Пацієнти з ВІЛ-інфекцією, зазвичай, мають одержувати таке ж лікування, як і ВІЛ-негативні пацієнти, у поєднанні з антиретровірусною терапією

[Ш, А] [57].

- Пацієнти, раніше інфіковані вірусом HBV (HBs антиген-негативні, anti-HBc-позитивні), мають ризик реактивації під час лікування в режимі R-СНОР. Рекомендована противірусна профілактика або періодичний моніторинг на наявність ДНК HBV та противірусна терапія в разі реактивації [Ш, А] [58].

## ОЦІНКА ВІДПОВІДІ

### Оцінка після закінчення лікування

На сьогодні ФДГ-ПЕТ/КТ є рекомендованим стандартом для оцінки після закінчення лікування у пацієнтів з ДВБКЛ [І, А] [59]. Остання класифікація Лугано, заснована на візуальних критеріях Довіля (5-бальна шкала, Таблиця 5) запропонувала різні категорії відповіді, визначені як «категорії метаболічної відповіді» [20, 21]:

**Таблиця 5.** 5-бальна шкала ПЕТ (критерії Довіль)

1	Відсутнє поглинання
2	Поглинання $\leq$ середостіння
3	Поглинання $>$ середостіння, але $\leq$ печінки
4	Помірно підвищене поглинання, порівнюючи з печінкою
5	Значно підвищене поглинання, порівнюючи з печінкою, та/або нові вогнища поглинання

- Повна метаболічна відповідь (ПМВ) визначається, як відсутність резидуального поглинання або якщо резидуальне поглинання на нижчому рівні чи однакове з активністю поглинання в печінці (1-3 бали за шкалою Довіль), з доказами або без доказів залишкової маси на КТ частині обстеження та без ФДГ-авідних вогнищ ураження у кістковому мозку. Оскільки більшість пацієнтів із балом 3 (поглинання вище, ніж медіастінальна активність поглинання) мають хороший прогноз на фоні стандартного лікування, оцінка 3 бали була включена до категорії ПМВ, але з рекомендацією обережної оцінки таких пацієнтів.

- Оцінки 4 та 5 балів за шкалою Довіль в більшості випадків вказують на резидуальне захворювання. Виділяють три категорії відповіді за результатами порівняння резидуального поглинання із поглинанням пухлини при початковому скануванні: часткова метаболічна відповідь, коли поглинання зменшилося, відсутність метаболічної відповіді, якщо воно не змінилося, або метаболічне прогресування захворювання (МПЗ), якщо воно посилилося. Нове вогнище поглинання ФДГ, що відповідає лімфомі, оцінюється в 5 балів та вказує на МПЗ, проте слід виконати його біопсію або спостерігати за ним шляхом інтервальних сканувань у разі етіологічної невизначеності. У випадку наявності залишкової метаболічно активної тканини, коли

розглядають можливість терапії порятунку, рекомендована біопсія [Ш, А].

### **Проміжна оцінка відповіді на лікування**

Для виявлення прогресування захворювання в клінічній практиці можна застосовувати візуалізацію в середині лікування після трьох-чотирьох циклів. Зазвичай, проводиться КТ, проте за можливості можна також застосовувати ПЕТ/КТ [20]. Не рекомендується змінювати лікування виключно на основі результатів проміжного ПЕТ/КТ [II, E], якщо немає чітких ознак прогресування.

Рання оцінка за допомогою ПЕТ/КТ після одного-двох циклів лікування продемонструвала прогностичну цінність для наслідків лікування, проте на сьогоднішній день її застосування слід обмежувати клінічними дослідженнями. [II, D].

### **ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Пацієнти з ДВВКЛ, у яких через 2 роки відсутні події, мають ЗВ ідентичну до загальної популяції, підкреслюючи необхідність конкретного моніторингу захворювання лише у цьому ранньому періоді [60].

Рекомендовано проводити ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження через кожні 3 місяці протягом 1 року, кожні 6 місяців протягом ще 2 років, а потім раз на рік з особливою увагою до виникнення вторинних пухлин або інших віддалених побічних ефектів хіміотерапії. [V, D] Загальний аналіз крові слід проводити через 3, 6, 12 та 24 місяці, потім лише за потреби для оцінки підозрілих симптомів або клінічних даних у пацієнтів, які підходять для проведення подальшого лікування. [V, C]

Загальноприйнятою практикою є мінімальне рентгенологічне обстеження за допомогою КТ через 6, 12 та 24 місяці після завершення лікування, проте немає чітких доказів того, що рутинна візуалізація у пацієнтів з повною ремісією дає будь-які переваги щодо наслідків, а натомість може підвищити частоту виникнення вторинних злоякісних новоутворень [V, D] [61, 62]. Не рекомендується рутинне обстеження за допомогою ПЕТ [V, E]. Пацієнти групи високого ризику з різними варіантами лікування потенційно можуть потребувати більш частих оглядів.

### **ТЕРАПІЯ РЕЦИДИВНИХ ТА РЕФРАКТЕРНИХ ФОРМ ДВВКЛ**

**Захворюваність.** Загалом, більше ніж 30 % ДВВКЛ зрештою матимуть рецидив. Таким чином, захворюваність в країнах Європейського Союзу оцінюється приблизно як 1/100000/рік. Крім початкових прогностичних факторів надзвичайно важливими є природа попереднього лікування та час від початку лікування [63].

**Діагноз.** У пацієнтів із підозрою на рецидив на основі даних інструментальних досліджень діагноз слід підтверджувати за допомогою біопсії перед переходом до терапії другої лінії. За цих обставин припустимим є проведення пункційної біопсії, як первинного дослідження.

**Оцінка відповіді.** Критерії відповіді на лікування ідентичні таким для оцінки терапії першої лінії. Оцінку слід проводити після трьох-чотирьох циклів режиму порятунку (до високодозового лікування) та після повного завершення терапії. Результати ПЕТ перед високодозовим лікуванням корелюють з клінічними наслідками [72].

**Подальше спостереження.** Подальше спостереження для пацієнтів із відповіддю на лікування вдруге таке ж, як і для першої відповіді

### Персоналізована медицина

Прогрес в розумінні патологічної та молекулярної гетерогенності ДВВКЛ зумовив дослідження нових препаратів, що мають окрему активність для молекулярних підтипів або специфічну дію на молекулярні мішені, задіяні в патогенезі захворювання.

### NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas

Якщо у пацієнта рецидив розвинувся більше ніж 12 міс після завершення терапії пацієнт повинен бути оцінений для можливості проведення трансплантації кісткового мозку. Якщо пацієнт являється кандидатом для проведення трансплантації, проводять терапію другої лінії. У випадку досягнення повної відповіді пацієнту можуть бути розглянуті наступні опції лікування: ВДХТ+АТСК з/або без консолідувальної променевої терапії, або клінічні дослідження, або в окремих випадках аlogenна трансплантація кісткового мозку.

За досягнення часткової відповіді можуть бути розглянуті наступні опції лікування: ВДХТ+АТСК з/або без консолідувальної променевої терапії, або клінічні дослідження, або в окремих випадках аlogenна трансплантація кісткового мозку.

Якщо у пацієнта рецидив розвинувся менше, ніж 12 міс після завершення лікування, для такого пацієнта слід розглянути можливість перейти на CAR T-клітинну терапію. Якщо немає можливості або наміру перейти на CAR T-клітинну терапію можна запропонувати хворому декілька опцій: клінічні дослідження, проведення терапії другої лінії (див. запропоновані схеми таблиця 6), паліативну променеву терапію або паліативну терапію.

**Таблиця 6. РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ<sup>a</sup>  
Схвалений FDA біосиміляр є відповідною заміною ритуксимабу.<sup>b</sup>**

<b>ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ<sup>d,i,j</sup> (Намір розпочати трансплантацію)</b>	<b>ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ<sup>d,i,j</sup> (немає наміру розпочати трансплантацію)</b>
<p><b>Бажані схеми</b> (в алфавітному порядку)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ДНА(дексаметазон, цитарабін) + платина (карбоплатин, цисплатин або оксаліплатин) ± ритуксимаб</li> </ul>	<p><b>Бажані схеми</b> (в алфавітному порядку)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анти-CD19 CAR T-клітинна терапія<sup>г</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Лізокабтаген маралеуцел</li> </ul> </li> <li>• Полатузумаб ведотин-піік ± бендамустин ± ритуксимаб<sup>k,l</sup></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• GDP (гемцитабін, дексаметазон, цисплатин) ± ритуксимаб або (гемцитабін, дексаметазон, карбоплатин) ± ритуксимаб</li> <li>• ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид) ± ритуксимаб</li> </ul> <p><u>Інші рекомендовані схеми</u> (в алфавітному порядку)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, цитарабін, цисплатин) ± ритуксимаб</li> <li>• GemOx (гемцитабін, оксаліплатин) ± ритуксимаб</li> </ul> <p>MINE (іфосфамід, мітоксантрон, етопозид) ± ритуксимаб</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тафаситамаб-схіх<sup>m</sup> + леналідомід</li> </ul> <p><u>Інші рекомендовані схеми</u> (в алфавітному порядку)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SEOP (циклофосфамід, етопозид, вінкрисдин, преднізон) ± ритуксимаб</li> <li>• DA-EPOCH ± ритуксимаб</li> <li>• GDP ± ритуксимаб або (гемцитабін, дексаметазон, карбоплатин) ± ритуксимаб</li> <li>• GemOx ± ритуксимаб</li> <li>• Ритуксимаб</li> </ul> <p><u>Корисно за певних обставин</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Брентукимаб ведотин при CD30+ захворюваннях<sup>n</sup></li> <li>• Ібрутиніб<sup>n,o</sup> (В-клітиноподібна незародкового центру [GCB] ДВВКЛ Леналідомід ± ритуксимаб (не-GCB ДВВКЛ L))</li> </ul>
<p><b><u>ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ</u></b>  <b><u>(Рецидив захворювання &lt;12 міс або первинно-резистентне захворювання)</u></b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анти-CD19 CAR T-клітинна терапія<sup>r</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Аксікабтаген цілолеуцель (категорія 1)</li> </ul> </li> <li>Лізокабтаген маралеуцел (категорія 1)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анти-CD19 CAR T-клітинна терапія<sup>r</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Аксікабтаген цілолеуцель (категорія 1)</li> </ul> </li> <li>Лізокабтаген маралеуцел (категорія 1)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DHA + платина (карбоплатин, цисплатин або оксаліплатин) ± ритуксимаб</li> <li>• GDP (гемцитабін, дексаметазон, цисплатин) ± ритуксимаб або (гемцитабін, дексаметазон, карбоплатин) ± ритуксимаб</li> <li>• GemOx ± ритуксимаб</li> <li>• ICE + ритуксимаб</li> <li>• Полатузумаб ведотин-пік ± ритуксимаб ± бендамустин (бендамустин слід розглядати/додавати тільки після лейкоферезу)</li> <li>• ПТ (можна використовувати як монотерапію або послідовно із системною терапією)</li> </ul>	

**Таблиця 7. ТЕРАПІЯ ТРЕТЬОЇ ТА ПОДАЛЬШИХ ЛІНІЙ<sup>q</sup>**

<b>Основні схеми</b> <b>T-клітинно-опосередкована терапія</b>	<b>Інші рекомендовані режими</b> <b>Не T-клітинно-опосередкована терапія</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анти-CD19 CAR T-клітинна терапія (якщо не проводилася раніше) (в алфавітному порядку) <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Аксікабтаген цілолеуцель</li> <li>▶ Лізокабтаген маралеуцел</li> </ul> </li> <li>Тісагенлеклейцел<sup>s</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лонкастуксимаб тецирин-лпіл<sup>m,v</sup></li> <li>Селінексор (включаючи пацієнтів із прогресуванням захворювання після трансплантації або CAR T-клітинної терапії)<sup>w</sup></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біспецифічна терапія, що приваблює Т-клітини (тільки після як мінімум двох ліній системної терапії; включаючи пацієнтів з прогресуванням захворювання після трансплантації або CAR T-клітинної терапії) <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Епкорітамаб-бісп<sup>s,t</sup></li> <li>Глофітамаб-гксбм<sup>s,u</sup></li> </ul> </li> </ul>	
---	--

*Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови в Україні анти-CD19 CAR T-клітинна терапія, терапія біспецифічними антитілами та не T-клітинно-опосередкована терапія не проводяться.*

*Лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами тісагенлеклейцел, епкорітамаб, глофітамаб, лонкастуксимаб тезирин, селінексор аксікабтаген цілолеуцель, лізокабтаген маралеуцел не зареєстровані.*

### *Diffuse large B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines*

## • Таблиця 8 Резюме рекомендацій

### **Діагностика та патогенез/молекулярна біологія**

- Діагностику слід проводити в референтній гематологічній лабораторії із експертним рівнем морфологічної інтерпретації та необхідним обладнанням для проведення повного спектру фенотипічних та молекулярних досліджень [V, A].
- Оптимальним методом діагностики є хірургічна біопсія. [V, A].
- Пункційна та ендоскопічна біопсія мають бути резервним варіантом для пацієнтів, у яких хірургічний підхід непрактичний або може спричинити надмірний ризик [IV, B].
- Аспірат, одержаний за допомогою тонкоіголкової біопсії, не слід використовувати, як єдине джерело встановлення діагнозу ДВВКЛ [V, E].
- Патоморфологічний діагноз ДВВКЛ повинен в усіх випадках підтверджуватися результатами імунофенотипування [V, A].
- Якщо діагноз сумнівний, слід розглянути можливість демонстрації моноклональності В-клітин за допомогою методів на основі ПЛР [IV, C].
- Рекомендована оцінка перебудов в гені MYC та BCL2 (якщо це технічно можливо) у пацієнтів із вперше діагностованим захворюванням та його рецидивом, які одержують радикальне лікування, за допомогою інтерфазного FISH-аналізу [IV, B].

### **Стадіювання та оцінка ризиків**

- Необхідно проводити фізикальне обстеження, оцінку функціонального статусу та В-симптомів [V, A].
- Необхідно проводити загальний аналіз крові, стандартний біохімічний аналіз крові з визначенням рівня ЛДГ та сечової кислоти, а також скринінг на ВІЛ, НВВ та НСВ [V, A].
- Рекомендований електрофорез білків [IV, B].
- ФДГ-РЕТ/КТ рекомендована як золотий стандарт стадіювання пацієнтів із ДВВКЛ [V, A].
- Якщо КТ з контрастом не проводиться до ПЕТ/КТ, повну діагностичну високодозову КТ з контрастом слід проводити, коли це необхідно, в поєднанні з ПЕТ/КТ [V, B]. Проведення біопсії можна уникнути, якщо ПЕТ/КТ вказує на ураження кісток або кісткового мозку, що свідчить про пізню стадію захворювання, проте є прийнятним у випадку негативних результатів ПЕТ, якщо результати біопсії можуть змінити прогноз та лікування, особливо коли пропонується менша кількість циклів імунохіміотерапії [V, C].
- У випадку підозри на лімфому ЦНС, МРТ є методом вибору [III, A].
- Слід розглядати проведення діагностичної люмбальної пункції пацієнтам групи високого ризику [V, A].
- Перед лікуванням слід оцінити серцеву функцію (ФВЛШ) [V, A].
- Стадіювання відбувається відповідно до системи класифікації Анн Арбор [I, A].
- З прогностичною метою слід розраховувати ІРІ та аа-ІРІ [I, A].

### **Лікування**

- Стратегії лікування слід стратифікувати за віком, стадією, розміром пухлинної маси.
- Рекомендується включення до клінічного дослідження за будь-якої можливості.
- У випадках високого пухлинного навантаження рекомендовано вжити запобіжних заходів для попередження синдрому лізису пухлини [I, A].
- Слід уникати зниження дози внаслідок гематологічної токсичності за будь-якої можливості [I, A].
- Ризик розвитку фебрильної нейтропенії виправдовує профілактичне застосування гемопоетичних факторів росту у пацієнтів з радикальним лікуванням, та у пацієнтів віком >60 років [I, A].
- Для молодих пацієнтів із низьким ризиком (аа-ІРІ = 0) без об'ємного захворювання:
  - поточним стандартом є шість циклів комбінованої хіміотерапії з лікуванням СНОР у поєднанні з шістьма дозами ритуксимабу кожні 21 день [I, A];
  - консолідація за допомогою променевої терапії початкових невеликих ділянок не має доведеної користі у пацієнтів, які отримували або не отримували ритуксимаб [I, A].



- Для молодих пацієнтів з низьким проміжним ризиком (aa-IPi = 1) або IPi з низьким ризиком (aa-IPi = 0) з об'ємним захворюванням:
    - Рекомендується або R-CHOP21 × 6 із променевою терапією ділянок попереднього масивного захворювання, або інтенсифікований режим R-ACVBP [II, B].
  - Для молодих пацієнтів із високим та високим проміжним ризиком (aa-IPi ≥ 2):
    - залучення до клінічних випробувань має бути пріоритетом;
    - найчастіше застосовують від шести до восьми циклів хіміотерапії CHOP у поєднанні з вісьмома дозами ритуксимабу кожні 21 день [III, B];
    - лікування R-CHOP кожні 14 днів не продемонструвало переваг у виживанні порівняно зі стандартним R-CHOP кожні 21 день [I, C];
    - часто використовується інтенсивне лікування R-ACVBP або R-CHOEP, але ці схеми не порівнювалися безпосередньо з R-CHOP у цій категорії [II, B];
    - HDC з ASCT у першій лінії залишається експериментальним або може бути запропонований для окремих пацієнтів високого ризику [II, C];
    - оцінюється роль проміжної ПЕТ для відбору пацієнтів, яким може бути корисна консолідаційна АСКТ або променева терапія [I, C].
  - Для пацієнтів віком 60–80 років:
    - поточним стандартом є шість-вісім циклів комбінованої хіміотерапії з CHOP плюс вісім доз ритуксимабу кожні 21 день [I, A];
    - якщо R-CHOP проводиться кожні 14 днів, достатньо шести циклів CHOP з вісьмома циклами ритуксимабу [I, A];
    - рекомендовано всебічне геріатричне обстеження з метою виявлення супутніх захворювань і функціонального погіршення для вибору лікування в пацієнти похилого віку з поганим прогнозом [III, A];
    - Лікування R-CHOP зазвичай можна застосовувати до 80 років у здорових пацієнтів [I, A], але модулювання лікування відповідно до геріатричної оцінки рекомендовано [III, C].
  - Для пацієнтів віком >80 років:
    - поєднання ритуксимабу з послабленою хіміотерапією, такою як R-miniCHOP, може викликати повну ремісію та тривале виживання у здорових пацієнтів
- 
- **Профілактика рецидиву з залученням ЦНС:**
    - слід рекомендувати пацієнтам групи помірного високого та високого ризику за IPi, особливо тим, що мають більше ніж одну екстранодальну уражену ділянку чи підвищений рівень ЛДГ, або пацієнтам з ураженням яєчок, нирок чи наднирників [II, A];
    - внутрішньовенне введення високих доз метотрексату продемонструвало зв'язок з ефективним контролем захворювання [IV, C].
  - Пацієнти, інфіковані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), зазвичай мають

одержувати таке ж лікування, як і ВІЛ-негативні пацієнти, в поєднанні з антиретровірусною терапією [II, A].

- Пацієнтам, раніше інфікованим вірусом HBV, рекомендована противірусна профілактика або періодичний моніторинг на наявність ДНК HBV та противірусна терапія в разі реактивації вірусу під час лікування [III, A].

### Оцінка відповіді

- ФДГ-РЕТ/КТ є рекомендованим стандартом для оцінки після закінчення лікування у пацієнтів з ДВВКЛ [I, A].
- За наявності залишкової метаболічно активної тканини, коли розглядають можливість терапії порятунку, рекомендована біопсія [III, A].
- Проміжна оцінка:
  - для виявлення прогресування захворювання в клінічній практиці можна застосовувати візуалізацію в середині лікування після трьох-чотирьох циклів [V, B];
  - не рекомендується змінювати лікування виключно на основі результатів проміжного ПЕТ/КТ [II, E], якщо немає чітких ознак прогресування;

### Подальше спостереження

- Рекомендовано проводити ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження через кожні 3 місяці протягом 1 року, кожні 6 місяців протягом 2 наступних років, а потім раз на рік з особливою увагою до виникнення вторинних пухлин або інших віддалених побічних ефектів хіміотерапії [V, D].
- Загальний аналіз крові слід проводити через 3, 6, 12 та 24 місяці, потім лише за потреби для оцінки підозрілих симптомів або клінічних даних у пацієнтів, які підходять для проведення подальшого лікування [V, C].
- Загальноприйнятою практикою є мінімальне рентгенологічне обстеження через 6, 12 та 24 місяці після завершення лікування за допомогою КТ, проте немає чітких доказів того, що рутинна візуалізація у пацієнтів з повною ремісією дає будь-які переваги щодо наслідків, а натомість може підвищити частоту виникнення вторинних злоякісних новоутворень [V, D]. Не рекомендується рутинне обстеження за допомогою ПЕТ [V, E].

ДВВКЛ - дифузна В-великоклітинна лімфома; ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція; FISH - флуоресцентна гібридизація *in situ*; ЛДГ - лактатдегідрогеназа; ВІЛ - вірус імунодефіциту людини; HBV - вірус гепатиту В; HCV - вірус гепатиту С; ФДГ - фтордезоксиглюкоза; ПЕТ - позитронно-емісійна томографія; КТ - комп'ютерна томографія; СеСТ - КТ з контрастом; ЦНС - центральна нервова система; МРТ - магнітно-резонансна томографія; ФВЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ІРІ - Міжнародний прогностичний індекс; aaІРІ, ІРІ - адаптований за віком; СНОР - циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин та преднізон; R - ритуксимаб; R- AVCBP - ритуксимаб, доксорубіцин, віндезин, циклофосфамід, блеомицин та преднізолон; R-СНОЕР - ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, етопозид та преднізолон; HDC - високодозова хіміотерапія; ASCT - аутологічна трансплантація стовбурових клітин.



## Список літератури

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734.
2. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR et al. Etiologic heterogeneity among nonHodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014: 130–144.
3. Sant M, Minicozzi P, Mounier M et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 931–942.
4. Ott G, Ziepert M, Klapper W et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/non-GCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood* 2010; 116: 4916–4925.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition. Lyon, France: IARC 2008.
6. Langerak AW, Groenen PJ, Brüggemann M et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia* 2012; 26: 2159–2171.
7. Wright G, Tan B, Rosenwald A et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9991–9996.
8. Lenz G, Wright GW, Emre NC et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13520–13525.
9. Scott DW, Wright GW, Williams PM et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffinembedded tissue. *Blood* 2014; 123: 1214–1217.
10. Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C et al. Accurate classification of germinal center b-cell-like/activated b-cell-like diffuse large b-cell lymphoma using a simple and rapid reverse transcriptase-multiplex ligation-dependent probe amplification assay: a CALYM study. *Mol Diagn* 2015 [Epub ahead of print].
11. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275–282.
12. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5494–5502.
13. de Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M et al. Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications—a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2007; 25: 805–812.
14. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009; 114: 3533–3537.
15. Barrans S, Crouch S, Smith A et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3360–3365.

16. Lin P, Dickason TJ, Fayad LE et al. Prognostic value of MYC rearrangement in cases of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Cancer* 2012; 118: 1566–1573.
17. Green TM, Young KH, Visco C et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3460–3467.
18. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3452–3459.
19. Horn H, Ziepert M, Becher C et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013; 121: 2253–2263.
20. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–3068.
21. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048–3058.
22. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122: 61–67.
23. Pelosi E, Penna D, Douroukas A et al. Bone marrow disease detection with FDGPET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55: 469–475.
24. Benevolo G, Stacchini A, Spina M et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood* 2012; 120: 3222–3228.
25. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International NonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
26. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858–1867.
27. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large Bcell lymphoma for GELA. *Haematologica* 2011; 96: 1136–1143.
28. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2373–2380.
29. Ketterer N, Coiffier B, Thieblemont C et al. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03–1B). *Ann Oncol* 2013; 24: 1032–1037.
30. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 435–444.
31. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an

open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013–1022.

32. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197–1205.

33. Lamy T, Damaj G, Gyan E et al. R-CHOP with or without radiotherapy in non-bulky limited-stage diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): preliminary results of the prospective randomized phase III 02-03 trial from the Lysa/Goelams Group. In: 2014 ASH Annual Meeting, Orlando, Florida. Abstract 393.

34. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A 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. *Lancet* 2013; 381: 1817–1826.

35. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002–1). *Lancet Oncol* 2012; 13: 1250–1259. 36. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E et al. Rituximab dose-dense chemotherapy followed by intensified high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC+ASCT) significantly reduces the risk of progression compared to standard rituximab dose-dense chemotherapy as first line treatment in young patients with high-risk (aa-IPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): final results of phase III randomized trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 2012; 120: 688.

37. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 1681–1690.

38. Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (RHDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* (ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1) 2011; 29: 8003.

39. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C et al. Final results of a randomized phase II GELA/LYSA study of rituximab plus ACVBP or CHOP, using a PET-driven consolidation strategy, in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *J Clin Oncol* (ASCO Annual Meeting Abstracts) 2014; 32: 8503.

40. Sehn LH, Hardy ELG, Gill KK et al. Phase 2 trial of interim PET scan-tailored therapy in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2014; 124: 392.

41. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E 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* 2010; 116: 2040–2045.

42. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 525–533.

43. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ Bcell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105–116.

44. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy

for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 787–792.

45. Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1112–1118.

46. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S et al. Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4127–4133.

47. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Expert Position Paper. *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 141–152.

48. Tucci A, Martelli M, Rigacci L et al. Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 921–926.

49. Spina M, Balzarotti M, Uziel L et al. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncologist* 2012; 17: 838–846.

50. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 460–468.

51. Fields PA, Townsend W, Webb 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. *J Clin Oncol* 2014; 32: 282–287.

52. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1258–1266.

53. Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR et al. Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2014; 124: 394.

54. Tilly H, Lepage E, Coiffier B et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive nonHodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 4284–4289.

55. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 4283–4290.

56. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 1072–1079.

57. Coutinho R, Pria AD, Gandhi S et al. HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. *AIDS* 2014; 28: 689–697.

58. Seto WK, Chan TS, Hwang YY et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a

prospective study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3736–3743.

59. Meignan M, Itti E, Gallamini A, Haioun C. Interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation—where do we stand? *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 1753–1756.

60. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1066–1073.

61. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3506–3512.

62. Chien SH, Liu CJ, Hu YW et al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: a nationwide population-based study. *Int J Cancer* 2015; 137: 658–665.

63. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4184–4190.

64. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive nonHodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 777–783.

65. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684–3688.

66. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3490–3496.

67. Thieblemont C, Briere J, Mounier N et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4079–4087.

68. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4462–4469.

69. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive nonHodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 757–766.

70. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H 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; 98: 1726–1731.

71. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 696–706.

72. Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW et al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage



chemotherapy. *Br J Haematol* 2010; 150: 39–45.

73. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03–2B. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3996–4003.

74. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 6069–6076.

75. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongermlinal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer* 2011; 117: 5058–5066.

76. Czuczman MS, Davies A, Linton KM et al. A phase 2/3 multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in relapsed/refractory DLBCL. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014; 124: 628.

77. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 730–737.

78. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR et al. Lenalidomide combined with RCHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 251–257.

79. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1019–1026.

80. Swerdlow SH. Diagnosis of "double hit" diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014: 90–99.

81. Oki Y, Noorani M, Lin P et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014; 166: 891–901.

82. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014; 124: 2354–2361.

83. Intlekofer AM, Younes A. Precision therapy for lymphoma—current state and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 585–596.

84. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Precision treatment of distinct molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma: ascribing treatment based on the molecular phenotype. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5182–5193.

85. Jardin F. Next generation sequencing and the management of diffuse large B-cell lymphoma: from whole exome analysis to targeted therapy. *Discov Med* 2014; 18: 51–65.

86. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

**Коментар робочої групи:**

З метою обґрунтування вибору схем ХТ при лікуванні пацієнтів з ДВБКЛ робочою групою узагальнено дані щодо схем застосування лікарських засобів за найбільш відомими схемами ХТ з посиланнями на опубліковані результати відповідних досліджень

**Схеми медикаментозного лікування пацієнтів з ДВБКЛ**

Назва схеми ХТ	Режим застосування лікарських засобів за схемою
ДНАР	<p>Дексаметазон 40 мг п.о. – в день 1-4  Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> - в день 1  Цитарабін 2 г/м<sup>2</sup> – в день 2  + Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Meu UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive nonHodgkin's lymphoma. Cancer Invest 2006;24:593-600.</p> <p>Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:4462-4469.</p>
GDP	<p>Гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 8  Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Дексаметазон 40 мг п.о. – в день 1-4  + Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> - в день 1  Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014;32:3490-3496.</p> <p>Gopal AK, Press OW, Shustov AR, 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;51:1523-15</p>
ICE	<p>Іфосфамід 5000 мг/м<sup>2</sup>+ Месна 5000 мг/м<sup>2</sup> – в день 2  Карбоплатин (GFRd+25) x AUC 5 (макс. 800 мг) – в день 2  Етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> – в день 1,2,3  +Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1.  Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-</p>

	<p>cell lymphoma. Blood 2004;103:3684-3688.</p> <p>Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:4462-4469.</p>
ESHAP	<p>Етопозид 40 мг/м<sup>2</sup>/день – в день 1,2,3,4  Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup>/день – в день 1,2,3,4  Цитарабін 2000 мг/м<sup>2</sup> – в день 5  Метилпреднізолон 500 мг – в день 1,2,3,4,5  +Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1.  Проводиться кожні 21-28 днів (залежно від відновлення гематологічних показників).</p> <p>Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.</p> <p>Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica 2008;93:1829-1836.</p>
GemOx	<p>Гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Оксаліплатин 100 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  +Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup>  Проводиться кожні 14 днів.  (рекомендовано продовжити до 21 днів, засновуючись на токсичності)</p> <p>Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol 2008;80:127-132.</p> <p>Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, 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;64:907-916.</p> <p>Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, 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;98:1726-1731.</p>
MINE	<p>Іфосфамід 4 г/м<sup>2</sup>  Мітоксантрон 8 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Етопозид 65 мг/м<sup>2</sup>/день – в день 1,2,3  Ifosfamide 4 g/m<sup>2</sup> was divided over 3 days and administered IV</p>

	<p>over a 1 hour period. Mitoxantrone 8 mg/m<sup>2</sup> was administered as a short IV infusion on day 1. Etoposide (65 mg/m<sup>2</sup>/day) was infused over 1 hour on days 1 to 3</p> <p>Chang SH, Kim YS, Eo WK. MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) chemotherapy as a treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Cancer Res Treat.</i> 2002; 34: 145-52.</p>
СЕОР	<p>Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Етопозид 150 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  100 мг/м<sup>2</sup> – в день 2,3  Вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) – в день 1  Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1,2,3,4,5  +Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Моссіа АА, Шафф К, Фріман С, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. <i>Blood Adv</i> 2021;5:1483-1489.</p>
R-CHOP	<p>Доксорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Вінкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) – в день 1  Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> п.о. – в день 1-5  +Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, 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. <i>Blood</i> 2010;116:2040-2045.</p> <p>Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, 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. <i>J Clin Oncol</i> 2005;23:4117-4126.</p> <p>Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. <i>Lancet Oncol</i> 2006;7:379- 391.</p> <p>Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> 2019;394:2271-2281.</p> <p>Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. <i>J Clin Oncol</i> 2020;38:3003-3011.</p>

Pola-R-CHP	<p>Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1          Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг – в день 1          Доксорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> – в день 1          Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1          Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1-5          Филграстим 5 мкг/кг з 2 дня, до відновлення нейтропенії          Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Tilly, H., F. Morschhauser, L. H. Sehn, et al. 2022. "Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma." N Engl J Med 386(4):351-363.</p>
DA-EPOCH	<p>Етопозид 50 мг/м<sup>2</sup> – в день 1-4          Доксорубіцин 10 мг/м<sup>2</sup> – в день 1-4          Вінкрестин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/день – в день 1-4          Преднізолон 60 мг/м<sup>2</sup> п.о. – в день 1-5          Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup>/день – в день 5          +Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1          Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Хіміопрепарати в схемі R-DA-EPOCH вводяться в наступному режимі: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/венно в 1-й день, пролонгована (1-4 добу) інфузія доксорубіцину 10 мг/м<sup>2</sup> на добу, вінкрестину 0,4 мг/м<sup>2</sup> на добу, етопозиду 50 мг/м<sup>2</sup> на добу, а також циклофосфаміду 750 мг/м<sup>2</sup> в/венно на 5 добу, і перорального прийому преднізолону 60 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дні. Регулювання доз доксорубіцину, етопозиду і циклофосфаміду - фундаментальна складова курсу R-da-EPOCH: при відсутності вираженої токсичності при проведенні попереднього курсу ПХТ дози хіміопрепаратів збільшують на 20 %, при токсичності 3-4 ступеня дози зменшують на 20 %. Починаючи з 6 дня курсу показано обов'язкове введення Г-КСФ. Кожен наступний курс починають на 21 день при достатніх показниках гемограми (рівень нейтрофілів <math>\geq 1 \times 10^9</math> /л, тромбоцитів <math>\geq 100 \times 10^9</math> /л).</p> <p>Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. Br J Haematol 2015;169:188-198.</p> <p>Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. J Clin Oncol 2008;26:2717-2724.</p> <p>Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DAЕPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. Haematologica 2012;97:758-765.</p>
RCDOP	<p>Ліпосомальний доксорубіцин 30 мг/м<sup>2</sup> – в день 1          Вінкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) – в день 1          Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1</p>

	<p>Преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> п.о. – в день 1-5 +Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Martino R, Perea G, Caballero MD, 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. <i>Haematologica</i> 2002;87:822-827.</p> <p>Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> 2006;47:2174-2180.</p>
RCEOP	<p>Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1 Етопозид 150 мг/м<sup>2</sup> – в день 1 100 мг/м<sup>2</sup> п.о. – в день 2, 3 Вінкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) – в день 1 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1, 2, 3, 4, 5 Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Gascoyne RD. 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. <i>Blood</i>. 2009;114:408. doi: 10.1182/blood.V114.22.408.408. - DOI</p> <p>Moccia AA, Schaff K, Freeman C, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. <i>Blood Adv</i> 2021;5:1483-1489.</p>
RGCVP	<p><b>1 курс:</b> Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) – в день 1 Гемцитабін 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 8 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1, 2, 3, 4, 5 Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1</p> <p><b>2 курс:</b> Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) – в день 1 Гемцитабін 875 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 8 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1, 2, 3, 4, 5 Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1</p> <p><b>3 і подальші курси:</b> Циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> – в день 1 Вінкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) – в день 1 Гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 8 Преднізолон 100 мг п.о. – в день 1, 2, 3, 4, 5 Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1</p> <p>Проводиться кожні 3 тижні.</p>

	<p>Fields PA, Townsend W, Webb 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. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32:282-287.</p>
RCEPP	<p>Циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 8  Етопозид 70 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 2, 3  Прокарбазин 60 мг/м<sup>2</sup> – в день 1-10  Преднізолон 60 мг/м<sup>2</sup> п.о. – в день 1-10  +- Блеоміцин 15 Од/м<sup>2</sup> – в день 1, 15  +-Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Проводиться кожні 28 днів.  Ескалація на подальших курсах дози циклофосфаміду на 50 мг/м<sup>2</sup> та етопозиду на 15 мг/м<sup>2</sup> розглядається для пацієнтів без значної нейтропенії.</p> <p>Chao NJ, Rosenberg SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poorrisk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Blood</i> 1990;76:1293-1298.</p>
R-mini-CHOP	<p>Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Доксорубіцин 25 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Вінкрисин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (макс. 1 мг) – в день 1  Циклофосфамід 400 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Преднізолон 40 мг/м<sup>2</sup> п.о. – в день 1-5  Проводиться кожен 21 день.</p> <p>Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2011;12:460-468.</p> <p>Al-Sarayfi D, Brink M, Chamuleau MED, et al. R-miniCHOP versus R-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A propensity matched population-based study. <i>Am J Hematol</i> 2024;99:216-222.</p>
Полатузумаб ведотин-пік+ бендамустин +ритуксимаб	<p><b>1 курс:</b>  Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг – в день 2  Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> – в день 2, 3</p> <p><b>2 і подальші курси:</b>  Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1  Полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг – в день 1  Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 2  Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, et al Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell therapy. <i>N Eng J Med</i> 2022;386:351-363.</p>
Ритуксимаб	<p>1 курс:  Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 8, 15, 22</p>

	<p>Coiffier B., Haioun C., Ketterer N., Engert A., Tilly H., Ma D., Johnson P., Lister A., Feuring-Buske M., Radford J.A., et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: A multicenter phase II study. <i>Blood</i>. 1998;92:1927–1932.</p>
Брентуксимаб ведотин	<p>Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг – в день 1 Проводиться кожні 3 тижні.</p> <p>Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. <i>Blood</i> 2015;125:1394- 1402</p>
Ібрутиніб	<p>Ібрутиніб 560 мг п.о. – щоденно. Проводиться кожні 28 днів.</p> <p>Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. <i>Nat Med</i> 2015;21:922-926.</p>
Леналідомід+ритуксимаб	<p>1 курс: Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – в день 1, 8, 15, 22 Леналідомід 20 мг – в день 1-21 2 і подальші курси: Леналідомід 20 мг – в день 1-21 Проводиться кожні 28 днів.</p> <p>Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. <i>Leukemia</i> 2013;27:1902- 1909.</p> <p>Czuczman MS, Trneny M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2017;23:4127-4137.</p>