

АДЦЕТРИС®
ИННОВАЦИОННЫЙ
CD30 ТАРГЕТНЫЙ
КОНЬЮГАТ

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина после двух линий терапии.¹

54%
ЧОО

22%
ПР

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина после аутоТТСК.^{2,3}

75%
ЧОО

34%
ПР

40,5 МЕС.
МЕДИАНА ОВ

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина с высоким риском прогрессии после проведенной аутоТТСК.⁴

Адцетрис®
42,9 МЕС.
МЕДИАНА ВБП

Плацебо
24,1 МЕС.
МЕДИАНА ВБП

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной САККЛ.^{5,6}

86%
ЧОО

57%
ПР

55,1 МЕС.
МЕДИАНА ОВ

АДЦЕТРИС® – первый конъюгат моноклонального антитела CD30 и цитотоксического агента с доказанной высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомой¹⁻⁶

Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: АДЦЕТРИС®, МНН: Brentuximab vedotin. Лекарственная форма и дозировка: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Показания к применению: Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения; Лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутологичной трансплантации стволовых клеток. Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой. Способ применения и дозы: Внутривенно, в виде инфузий. Препарат следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед каждым введением дозы должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время и после инфузии. Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения при предыдущем ответе на терапию брентуксимабом вводимом составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или лечение можно начать с последней переносимой дозы. Для пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью рекомендуемая начальная доза составляет 1,2 мг/кг, вводится внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. При достижении стабильного состояния или при положительной динамике заболевания пациент должен пройти, как минимум, 8, но не более 16 циклов лечения. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; совместное применение брентуксимаба ведотина с блеомицином вследствие возникновения легочной токсичности; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Побочное действие (очень часто и часто): инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в области живота, алоpecia, зуд, миалгия, артралгия, утомляемость, озноб, лихорадка, инфузионные реакции, увеличение массы тела, спазм, солнечный ожог, опоясывающий лишай, пневмония, простуда, грипп, анемия, тромбоцитопения, гипергликемия, головокружение, демиелинизирующая полинейропатия, повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы, сыпь, боль в спине. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Особые указания: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, панкреатит, легочная токсичность, тяжелые и оппортунистические инфекции, инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, периферическая нейропатия, гематологическая токсичность, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, осложнения со стороны ЖКТ, гепатотоксичность, гипергликемия, почечная и печеночная недостаточность, содержание натрия в качестве вспомогательного вещества. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ЧОО – частота общего ответа
ПР – полная ремиссия
ОВ – общая выживаемость
аутоТТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
САККЛ – системная анапластическая крупноклеточная лимфома

Дата выпуска материала: октябрь 2018 г.

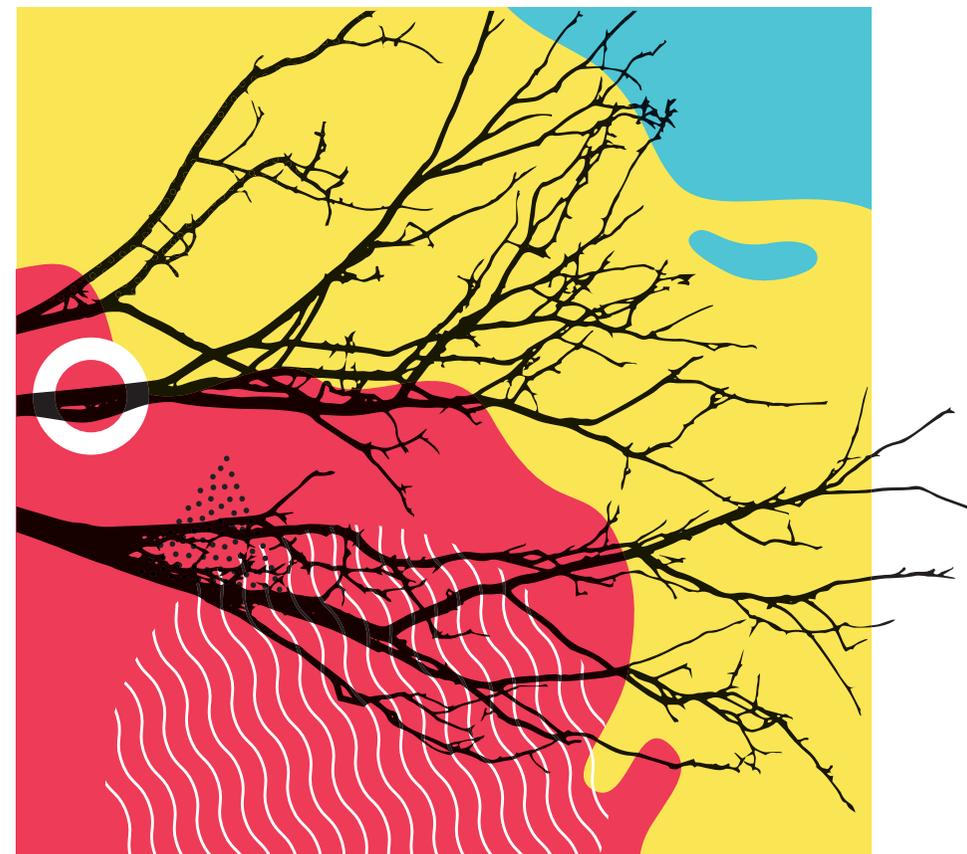
1. Advani R et al. Oral Presentation at EHA 2011; London, UK (Abstract #518); 2. Younes A, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2183-2189; 3. Gopal AK, et al. Poster abstract no. 4382 presented at American Society of Hematology, December 2013, New Orleans, LA, USA; 4. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Craig H Moskowitz, Auayporn Nademanee, Tamas Masszi, Edward Agura. Lancet 2015; 385: 1853-62; 5. Pro B, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2190-2196; 6. Pro B, et al. Poster abstract no. 3095 presented at American Society of Hematology, December 2014, San Francisco, CA, USA.

RU/AOC/0318/0006

Е.А. Демина

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.takeda.com.ru

АДЦЕТРИС®
брентуксимаб ведотин

Е.А. Демина

**РУКОВОДСТВО
ПО ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМЫ
ХОДЖКИНА**

Москва
2018

ISBN 978-5-906499-43-1
УДК 616-006.441-085.277.3
ББК 55.6-20
Авт. знак Д30

Руководство по лечению лимфомы Ходжкина

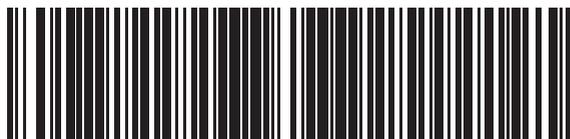
Демина Е.А. – М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2018. – 72 с.: ил.

Демина Е.А. – д.м.н., профессор, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (заведующий кафедрой д.м.н., профессор В.Я. Мельниченко).

Подписан в печать 31 октября 2018 г.
Тираж 2 000 экз.

© Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2018



978-5-906499-43-1

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
Определение.....	5
Эпидемиология.....	6
Иммуноморфологическая характеристика	6
Патогенез.....	9
Клиническая картина	12
Диагностика, стадирование, оценка риска и эффективности лечения	13
Прогностические группы	22
Лечение	27
Приложения	
Схемы лекарственного лечения	61
Схемы лечения пожилых больных лимфомой Ходжкина.....	62
Схемы второй линии (кандидаты для ВДХТ с аутоТСКК).....	63
Литература	67

Дорогие коллеги!

Современная онкология и онкогематология стремительно развиваются в последние годы. Успехи в области фундаментальной медицины позволили нам глубже понять природу злокачественных опухолей, проникнуть в глубины патогенеза неоплазий и лимфомагенеза, в частности.

Наиболее значимые достижения в терапии В-клеточных опухолей отмечены при лимфоме Ходжкина. Благодаря современной терапевтической стратегии это заболевание стало практически излечимым. Лимфома Ходжкина является примером использования на практике адекватной уточненной диагностики и разработки лечебной тактики с учетом прогноза болезни. Многие современные инновации хорошо изучены и стали активно использоваться при лимфоме Ходжкина: например, внедрение ПЭТ-адаптированной терапии и др. Высокоэффективное лечение позволило считать в настоящее время основной задачей при этой патологии достижение для большинства больных такой же длительности и такого же качества жизни, как у здоровых сверстников. Реализация этого возможна только при правильном ведении больного с первого обращения к врачу. В этой связи особое значение приобретает издание «Руководства по лечению лимфомы Ходжкина» для врачей-онкологов, врачей-гематологов, а также для образовательных учреждений системы высшего и дополнительного медицинского образования.

Автор руководства д.м.н., проф. Е.А. Демина – опытный клиницист, пылкий ученый, последовательница российских основоположников изучения лимфомы Ходжкина профессора Ю.И. Лорие и М.М. Каверзневой. Результатами ее многолетнего труда стали успешное внедрение в отечественную практику новейших терапевтических подходов, разработка оригинальных схем лекарственной терапии и алгоритма мониторинга пациентов для обеспечения высокого качества жизни.

Академик И.В. Поддубная



Публикация этого руководства – долг памяти моим учителям – проф. Юрию Ивановичу Лорие и Марии Михайловне Каверзневой, заложившим в начале 1970-х годов основы современной терапии лимфомы Ходжкина в России

ВВЕДЕНИЕ

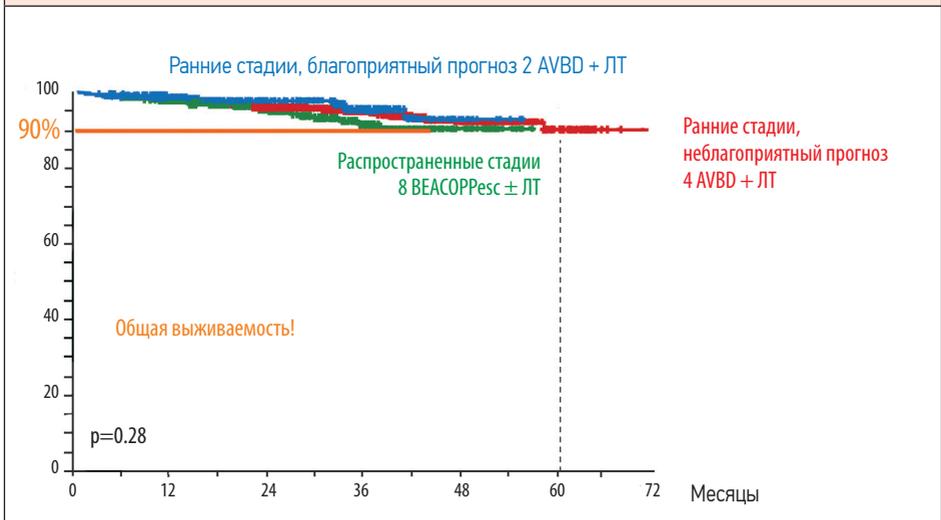
Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественное опухолевое заболевание лимфатической системы. Впервые как самостоятельное заболевание, а не как сочетание отдельных признаков было описано в 1832 г. Томасом Ходжкиным (Thomas Hodgkin). Социальную значимость проблемы определяют молодой возраст (заболевают ЛХ преимущественно в возрасте 18–35 лет, т. е. в наиболее социально активном и репродуктивном возрасте) и возможность излечения большинства больных. ЛХ – первое онкологическое заболевание, которое было признано потенциально излечимым уже в середине прошлого века,

а введение в лечебную практику комбинированного химиолучевого лечения и принципа «объем лечения должен соответствовать объему поражения» позволили к началу текущего столетия увеличить 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) больных при любых стадиях заболевания до 90% и предоставить шанс на излечение 80–90% пациентов (рис. 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ЛХ – злокачественная опухоль, возникающая при нарушении нормального лимфопоэза В-лимфоцитов в герминальном центре лимфатического узла и распространяющаяся преимущественно путем лимфогенного

Рисунок 1. Выживаемость больных лимфомой Ходжкина по данным Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group (GHSg)), протоколы HD9, HD8 и HD7



метастазирования, на первых этапах – в близлежащие лимфатические коллекторы, а при генерализации процесса – в органы и ткани. Название «лимфома Ходжкина» отражает патогенез заболевания и введено ВОЗ в 2001 г. (устаревшие названия: «лимфогра-нулематоз», «болезнь Ходжкина»).

В 4-м издании Классификации опухолей гемопoэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. в главе 15 рассматриваются два **различных** заболевания: классическая ЛХ (кЛХ), на долю которой приходится 95% всех случаев ЛХ, и нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ), которая составляет лишь 5%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Классическая лимфома Ходжкина

Заболеваемость кЛХ в России в 2016 г. составила 2,13 на 100 тыс. населения в год (3129 впервые диагностированных больных), смертность – 0,6. Болеют ЛХ люди любого возраста. Пик заболеваемости кЛХ приходится на возраст 20–35 лет (**рис. 2**). Мужчины заболевают несколько чаще, чем женщины. Среди молодых больных преобладают женщины, а среди больных старших возрастных групп – мужчины. Заболеваемость ЛХ за несколько последних десятилетий почти не изменилась, а смертность снизилась с 2,7 до 0,6–0,7.

Случаи кЛХ в одной семье редки – стандартизированный показатель частоты (standardized

incidence ratios (SIRs)) у родственников первой степени составляет 5,3.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

НЛХЛП не является вариантом кЛХ. Это самостоятельная редкая (заболеваемость – 1,5 на 1 млн) лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом (**табл. 1**), иной клинической картиной, отличающейся индолентным течением.

Болеют НЛХЛП в любом возрасте, но пик заболеваемости смещен на возрастной интервал 35–50 лет, среди заболевших преобладают мужчины, SIRs у родственников первой степени достигает 19 и наиболее высок у родственниц молодых пациентов.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

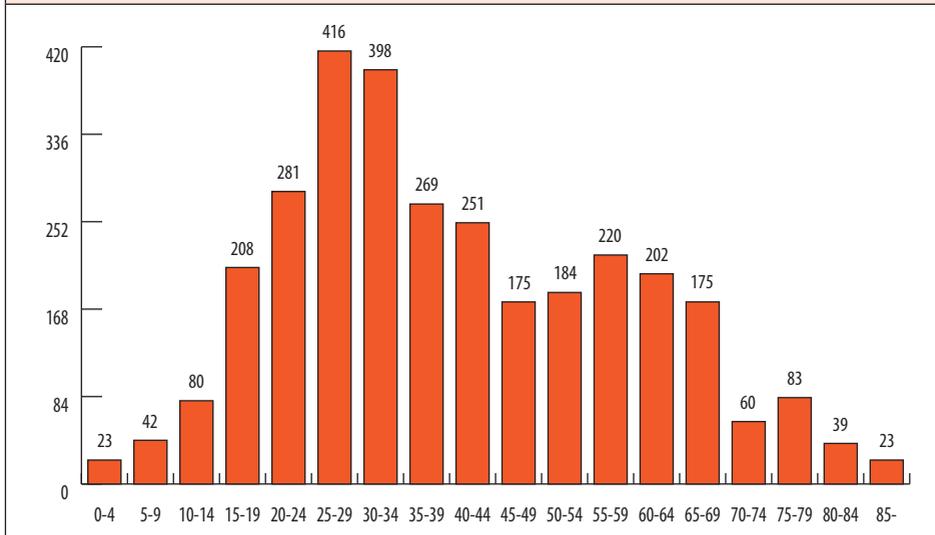
Классическая лимфома Ходжкина

Опухолевым субстратом кЛХ является гигантская двух- или многоядерная клетка Березовского – Рид – Штернберга (Б-Р-Ш) (синонимы: клетка Березовского – Штернберга или Штернберга – Рид) (**рис. 3а**). Кроме того, к опухолевой популяции кЛХ относят также клетки Ходжкина, лакунарные, мумифицированные и LP-клетки.

Таблица 1. Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина (ВОЗ, 2017)

Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая	<ul style="list-style-type: none"> • с нодулярным склерозом, типы I и II; • смешанно-клеточный; • богатый лимфоцитами; • с лимфоидным истощением 	CD30+, CD15+, CD20-/+(экспрессия в 20–40% случаев), CD45-, PAX-5+ (слабо), ВоВ.1-, Oct-2- (или окрашивание в части клеток)
Нодулярная с лимфоидным преобладанием		CD20+, CD45+, CD30- (экспрессирован в единичных случаях), CD15-, Oct-2+ (очень ярко), ВоВ.1+, BCL-6+, J-chain+

Рисунок 2. Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России (адаптировано из [72])

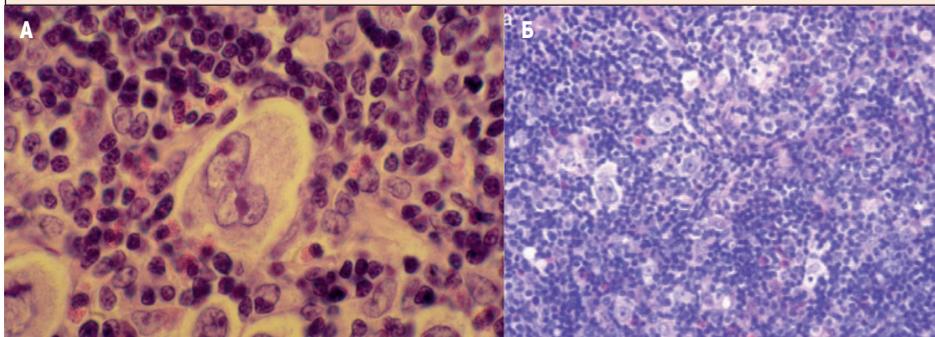


При гистологическом исследовании в опухолевом субстрате опухолевые клетки Б-Р-Ш располагаются одиночно среди выраженного реактивного микроокружения и составляют лишь около 10% всей опухолевой массы (**рис. 36**). Основная масса опухоли представлена многочисленными и разнообразными неопухолевыми клетками микроокружения: Т-лимфоцитами, макрофагами, НК-клетками,

эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами. Это разнообразное клеточное окружение отражает неэффективный иммунный ответ при кЛХ.

Морфологически при кЛХ выделяют 4 гистологических варианта, которые характеризуются единым иммунофенотипом (**табл. 1**). Особенностью опухолевых клеток Б-Р-Ш является потеря классического В-клеточного

Рисунок 3. Классическая лимфома Ходжкина



иммунофенотипа. Клетки Б-Р-Ш экспрессируют CD30 и CD15, только в 20–40% случаев – CD20, не экспрессируют CD45 и ВоВ.1, PAX5 – слабая ядерная экспрессия, Oct-2 не экспрессируется или окрашивается в части клеток. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз кЛХ сомнителен и требует расширенного иммуногистохимического исследования.

Вариант кЛХ с нодулярным склерозом преобладает у молодых больных в возрастном интервале 16–35 лет, а смешанно-клеточный – у детей и больных старшей возрастной группы. Варианты с лимфоидным истощением и с нодулярным склерозом II типа прогностически менее благоприятны, однако они встречаются редко – не более чем в 10% случаев.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

В отличие от кЛХ опухолевые клетки при НЛХЛП одинаково интенсивно экспрессируют CD20, Pаx5 и другие В-клеточные антигены, при этом CD30 и CD15 отсутствуют.

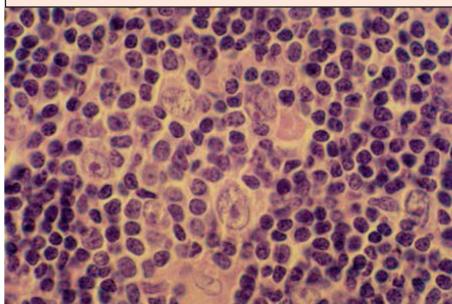
Опухолевый субстрат при НЛХЛП представлен популяцией злокачественных клеток, классифицированных как LP (lymphocyte predominant, классификация ВОЗ 2008 г.). Ядра LP-клеток светлые с мелкодисперсным хроматином, часто многодольчатые и имеют

вид «вздувшихся», что послужило поводом назвать LP-клетки «porcorn»-клетками – клетками типа «воздушной кукурузы» (рис. 4). Рисунок строения лимфатического узла стерт тотально или частично за счет многочисленных крупных нодулей, которые образованы мелкими лимфоидными клетками, более компактно расположенными по периферии нодулей (рис. 5а), что отличает НЛХЛП от варианта с нодулярным склерозом кЛХ, при котором нодули окружены коллагеновыми волокнами (рис. 5б). Так же как и клетки Б-Р-Ш при кЛХ, LP-клетки дискретно и довольно равномерно располагаются в пределах нодулей среди реактивного В-клеточного микроокружения и составляют около 1% всех клеток опухоли.

НЛХЛП может содержать участки трансформации по типу В-клеточной крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками / гистиоцитами (THRLBCL), которая может выявляться при любой стадии заболевания.

Диагноз ЛХ устанавливается только при патологоанатомическом (гистологическом, иммуногистохимическом) исследовании по биопсированному лимфатическому узлу и считается доказанным только в том случае, если при гистологическом исследовании найдены опухолевые клетки (Б-Р-Ш, Ходжкина, лакунарные или близкие к ним). Иммуногистохимическое исследование для подтверждения диагноза ЛХ сегодня является **обязательным**, т. к. только оно позволяет решить вопрос о назначении адекватной терапии, в первую очередь иммунотерапии. При современных требованиях к верификации диагноза ЛХ COR-биопсия в большинстве случаев оказывается недостаточной, т. к. не позволяет изучить структуру лимфоузла и ограничивает возможности проведения иммунофенотипирования из-за малого количества биопсийного материала и его деформации. Цитологическое исследование

Рисунок 4. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием



является очень ценной диагностической процедурой, но не достаточной для выбора программы лечения.

ПАТОГЕНЕЗ

Классическая лимфома Ходжкина

Для успешного лечения кЛХ необходимо понимать патогенез заболевания. В настоящее время большинством исследователей принята гипотеза патогенеза ЛХ, выдвинутая группой немецких ученых во главе с профессором V. Diehl в 1997 г. Современные взгляды на патогенез кЛХ основываются на том, что в большинстве случаев клетки Ходжкина (крупные одноядерные клетки) и Б-Р-Ш являются результатом моноклональной пролиферации зрелых В-клеток, происходящей в зародышевом центре фолликула лимфатического узла.

В зародышевом центре фолликула лимфатического узла в норме происходит процесс антиген-зависимой пролиферации и

клональной селекции зрелых В-лимфоцитов. После антигенной стимуляции во время каждого деления лимфоидной клетки в гене иммуноглобулина (Ig) возникают перестройки («соматическая гипермутация»), которые немедленно отражаются в изменении структуры иммуноглобулинового рецептора на поверхности клетки. Способность мембранных рецепторов-иммуноглобулинов взаимодействовать с антигенами тестируется в присутствии Т-лимфоцитов. Таким образом, фактически путем случайного подбора достигается определенная конфигурация гена, способная обеспечить синтез антитела с высокой специфичностью и аффинностью к антигену, который запустил процесс иммунного ответа. В дальнейшем происходит переключение гена иммуноглобулина с продукции IgM на продукцию IgG (рис. 6). Очевидно, что в ходе соматических мутаций могут возникать ошибки. Около 50% пролиферирующих В-лимфоцитов выбраковываются, поскольку в результате так называемых запрещенных

Рисунок 5. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (а) и классическая лимфома Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом (б)

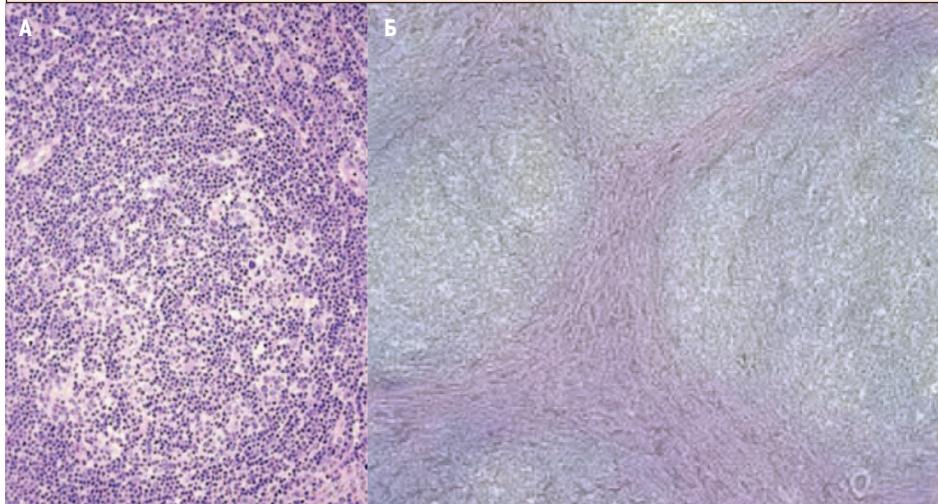
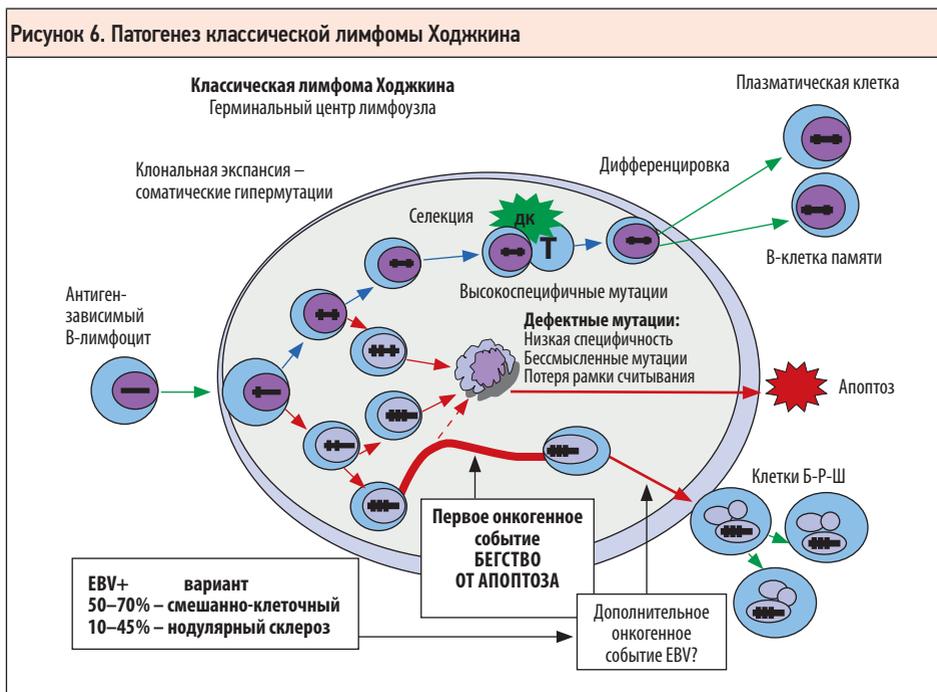


Рисунок 6. Патогенез классической лимфомы Ходжкина



мутаций они теряют свою В-клеточную программу и не могут закончить процесс дифференцировки, чтобы, превратившись в плазматическую клетку, продуцировать высокоспецифичный IgG. Такие клетки в процессе селекции получают сигнал к апоптозу (запрограммированной клеточной смерти). Однако одно или несколько последовательных онкогенных событий позволяют некоторым из них избежать апоптоза, получить возможность неконтролируемой пролиферации и стать опухолевыми клетками (Б-Р-Ш и др.) (рис. 6). События, которые происходят в зародышевом центре фолликула лимфатического узла, играют решающую роль в патогенезе КЛХ, а первичным событием, которое лежит в основе формирования опухолевого клона, является блок апоптоза.

Таким образом, опухолевые клетки Б-Р-Ш при КЛХ – это В-клетки, которые потеряли

В-клеточную программу и не в состоянии продуцировать высокоспецифичный Ig. Предполагают, что в ряде случаев участником одного из онкогенных событий является вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Существует зависимость между инфицированностью ВЭБ и частотой возникновения КЛХ. Положительная серологическая реакция на ВЭБ достоверно чаще встречается среди больных со смешанно-клеточным вариантом заболевания (50–70%) и реже – среди больных, имеющих вариант с нодулярным склерозом (10–42%). Интересно, что прямая связь между наличием серологических признаков инфекции и обнаружением компонентов ВЭБ в опухолевых клетках отсутствует.

Особенностью клеток Б-Р-Ш являются дополнительные генетические нарушения, которые приводят к амплификации (увеличению числа копий) локуса 9p24.1 (рис. 7). Этот

участок хромосомы определяет экспрессию лигандов (PD-L1 и PD-L2) для молекулы PD-1 на поверхности клеток Б-Р-Ш. Молекула PD-1 (PD – programmed death) является важным регулятором активности Т-клеток (и эффекторов, и регуляторов). Лиганды PD-L1 и PD-L2, связываясь с PD-1 рецепторами на поверхности Т-клеток, блокируют механизм распознавания и эффекторную активность Т-клеток в отношении опухоли. Поэтому Т-клетки перестают распознавать и убивать опухолевые клетки. Этим механизмом во многом объясняется неэффективность иммунного ответа, столь распространенная при КЛХ. Блокада взаимодействия PD-1 и PD-L1/2 успешно используется в иммунотерапии заболевания.

Патогенез нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием

В отличие от КЛХ, при которой опухолевые клетки Б-Р-Ш теряют свою В-клеточную программу и возможность продуцировать Ig, при НЛХЛП В-клеточная программа, как правило, сохраняется, хотя и может быть частичная потеря/деформация фенотипа. Это происходит потому, что событие, приводящее к онкогенной трансформации, происходит на другом (более позднем) этапе дифференцировки В-клеток в фолликулах лимфатического узла. Эти клетки успешно прошли этап селекции и сохраняют В-клеточную программу, в т. ч. возможность продукции Ig (рис. 8).

Рисунок 7. Амплификация хромосомы 9p24.1 при лимфоме Ходжкина (адаптировано из [93])

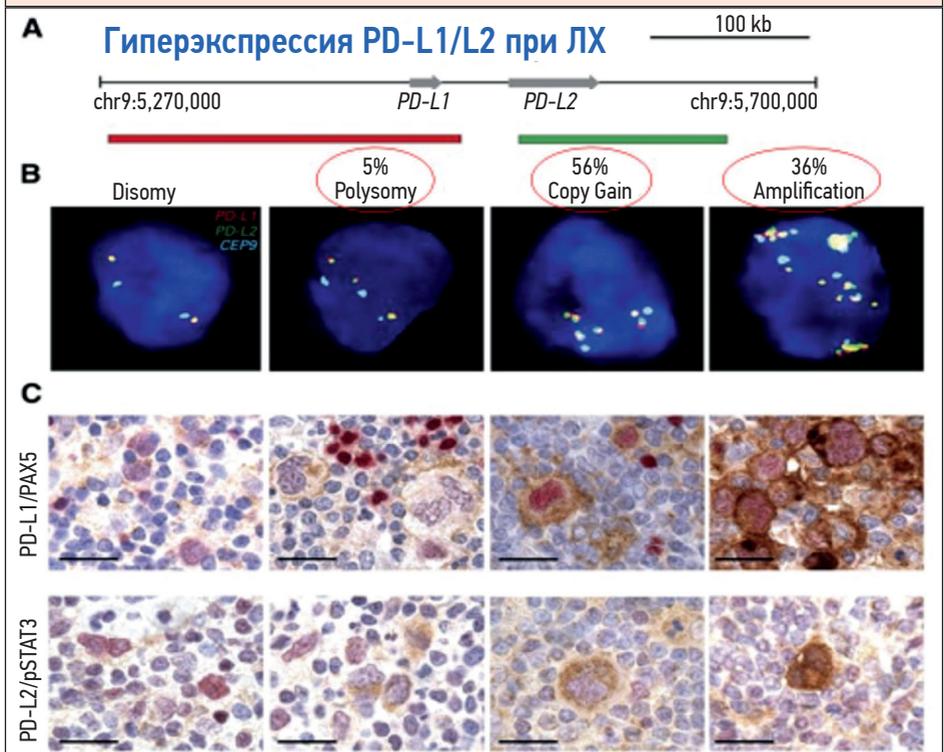
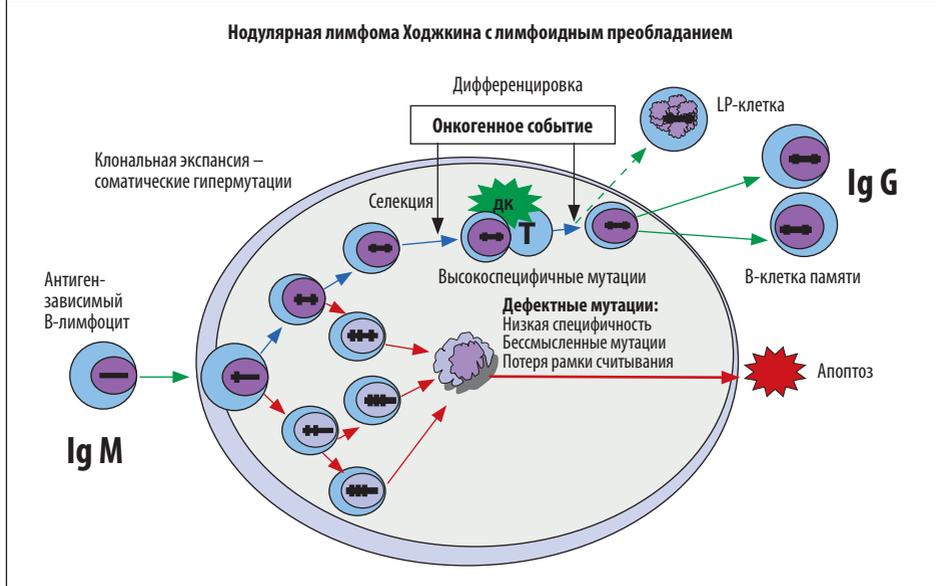


Рисунок 8. Патогенез нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классическая лимфома Ходжкина

При всем многообразии клинической картины ЛХ наиболее характерным является увеличение лимфатических узлов. Поражаются лимфатические узлы всех групп, чаще всего шейно-надключичные и медиастинальные, реже – аксиллярные, забрюшинные, внутрибрюшные, паховые и селезенка. Поражение кольца Вальдейера, так же как и лимфатических узлов других групп, встречается очень редко и всегда требует морфологического подтверждения для исключения других лимфом. Для варианта «нодулярный склероз» в группе молодых больных более характерны поражение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и тенденция к образованию больших конгломератов, однако синдром сдавления верхней полой вены при массивных конгломератах в

средостении отмечается редко, так же как и тромбозы крупных сосудов. При смешанноклеточном варианте чаще поражаются лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы, большие конгломераты образуются редко. Метастазирование в органы и ткани происходит преимущественно лимфогенно, в т. ч. в легкие, ЦНС – по лимфатическим сосудам из региональных лимфатических узлов. Чаще всего поражаются легкие (около 10–15% случаев), значительно реже (менее 10%) – печень, кости, костный мозг, плевра. Крайне редко поражается ЦНС, преимущественно это сдавление спинного мозга при распространении по лимфатическим сосудам из близлежащих пораженных лимфатических узлов. Имеются единичные описания поражения головного мозга, почек, молочных желез, яичников, других органов. При крупных конгломератах возможно прорастание в близлежащие ткани и органы: кожу, плевру,

перикард, щитовидную железу, желудок. Поражение плевры и перикарда сопровождается экссудативным плевритом, перикардитом, опухолевые клетки в котором обнаруживаются крайне редко.

У трети больных заболевание сопровождается симптомами интоксикации: лихорадкой, ночными проливными потами, значительной потерей веса. Лихорадка носит либо волнообразный характер, либо повторяется через различные промежутки, обусловлена повышением активности простагландина E-2 и хорошо купируется его ингибиторами – нестероидными противовоспалительными препаратами (бутадион, индометацин, вольтарен и др.). Проливные поты могут сопровождать лихорадку или возникать самостоятельно. Нередко к этим симптомам присоединяется прогрессирующее похудание. У части больных возникает мучительный, до расчесов, кожный зуд, который почти не купируется симптоматическими средствами. Очень редкий, но характерный симптом – боли в увеличенных лимфатических узлах при приеме алкоголя. Последние два симптома могут сопровождать течение заболевания, но не относятся к симптомам интоксикации.

Характерных изменений в анализах периферической крови не существует. У части больных отмечается ускорение СОЭ, иногда встречается тенденция к нейтрофильному лейкоцитозу или лимфоцитопения. Тромбоцитоз может указывать на поражение костного мозга. Из биохимических проб обращает на себя внимание повышение уровня фибриногена, альфа-2 глобулина, гаптоглобина, церулоплазмينا, которые, как и СОЭ, отражают активность процесса и не являются специфическими. Повышение уровня ЛДГ встречается редко, так же как и повышение уровня щелочной фосфатазы.

НЛХЛП имеет индолентное течение – умеренная лимфаденопатия нередко выявляется

за много лет до установления диагноза. Преобладают ранние стадии заболевания – более 70%. Распространенные стадии, так же как и симптомы интоксикации, бывают редко. В отличие от НЛХ, при НЛХЛП реже бывают массивное поражение средостения, вовлечение большого числа зон лимфатических коллекторов, превышение нормальных показателей ЛДГ и ускорение СОЭ. Крайне редко отмечается экстранодальное поражение, еще реже – поражение костного мозга.

ДИАГНОСТИКА, СТАДИРОВАНИЕ, ОЦЕНКА РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Как и при других лимфопролиферативных заболеваниях, диагноз пациента с ЛХ при первичном обследовании должен:

- состоять из сформулированного в соответствии с действующей классификацией ВОЗ диагноза опухоли;
- отражать распространенность процесса – стадию, установленную в соответствии с принятыми классификационными системами, наличие симптомов интоксикации;
- содержать характеристику общего состояния больного, оцененную по международным критериям.

Стадирование – определение распространенности процесса

Определение стадии у больных ЛХ осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold (**табл. 2**).

При установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor и при формировании полей для проведения лучевой терапии (ЛТ) используется понятие «зона» (zone) (**рис. 9**).

Перед началом лечения больной ЛХ должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом.

Таблица 2. Система стадирования лимфом по Ann Arbor (модификация Cotswold)

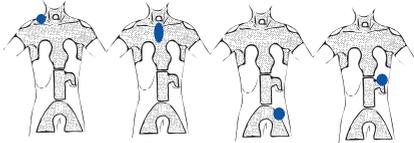
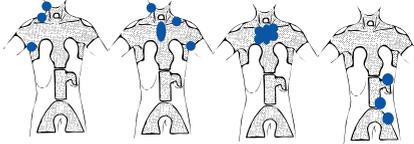
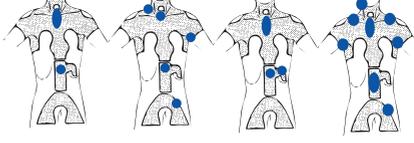
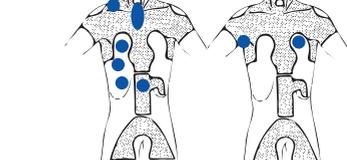
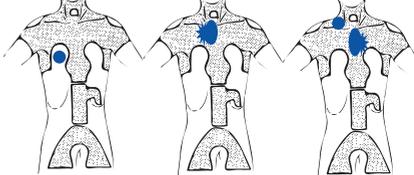
Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹	
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение двух или более² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы* • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы 	
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы³ • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы 	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга 	
ДЛЯ ВСЕХ СТАДИЙ		
A	Отсутствие признаков B-стадии	
B ⁴	Один или более из следующих симптомов: <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38 °C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев 	
E ^{**}	<ul style="list-style-type: none"> • Локализованное экстранодальное поражение (при I–II стадиях): • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента без поражения лимфатических узлов • Стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани 	

Таблица 2 (окончание). Система стадирования лимфом по Ann Arbor (модификация Cotswold)

S	Поражение селезенки (при I–III стадиях)	
X**	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см по максимальному диаметру или медиастинально-торакальный индекс ⁵ более 1/3	

¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

² При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II4).

³ Рекомендуется различать стадию III1 – с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные лимфатические узлы) и стадию III2 – с поражением забрюшинных лимфатических узлов.

⁴ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁵ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

* Бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold).

** Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, т. к. определяет выбор более интенсивной терапии.

План обследования больного ЛХ включает:

- Клиническое обследование:
 - сбор анамнеза, включая наличие В-симптомов, слабости, зуда и боли, вызываемой алкоголем, сведений о семейном онкологическом анамнезе;
 - физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта;
 - определение наличия В-симптомов;
 - определение статуса по ECOG (**табл. 3**).
- Лабораторные методы исследования:
 - развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы,

- количества ретикулоцитов и определением количества тромбоцитов и СОЭ;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза);
- коагулограмма;
- определение группы крови, резус-фактора;
- определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ;
- у женщин детородного возраста – тест на беременность.
- Методы лучевой диагностики:
 - компьютерная томография (КТ) шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и

малога таза с контрастированием настоятельно рекомендуется;

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (только при невозможности выполнения КТ или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ));
- УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и оценке эффективности лечения;
- ПЭТ/КТ всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) (при наличии возможности). ПЭТ/КТ является факультативным методом диагностики, высокоинформативным, но не обязательным, т. к. возможность выполнения ПЭТ-исследования имеется не во всех регионах России. На этапе первичного обследования результаты ПЭТ, как положительные, так и отрицательные, имеют высокую (около

Рисунок 9. Лимфатические зоны

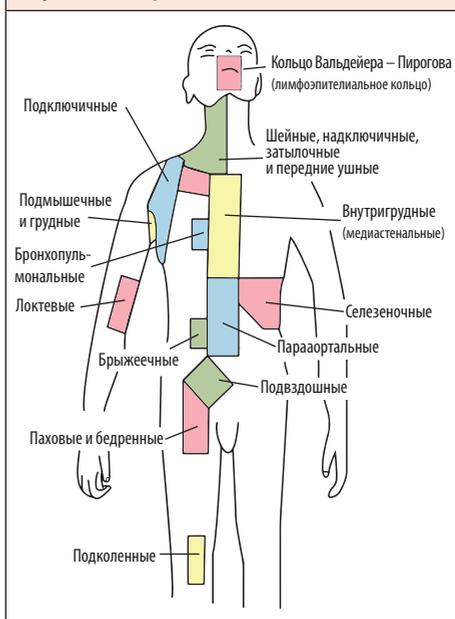


Таблица 3. Определение общего состояния больного по ECOG

Статус	Определение
0	Полностью активен, способен переносить нагрузки в том же объеме, что и до начала заболевания
1	Ограничен в выполнении интенсивных физических нагрузок, но свободно передвигается и может выполнять легкую или сидячую работу – легкую работу по дому, работу в офисе
2	Свободно передвигается и в состоянии себя обслуживать, но не может выполнять какую-либо работу. Проводит в постели меньше половины светлого времени суток
3	Возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток
4	Не в состоянии себя обслуживать. Прикован к постели или креслу

95%) точность. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет уточнить локализацию очагов поражения в 20–30% случаев, что имеет значение для уточнения стадии, может существенно повлиять на выбор программы лечения и повысить качество планирования последующей ЛТ с целью минимизации облучения здоровых тканей. При наличии возможности выполнения ПЭТ/КТ она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, в первую очередь у больных с минимальным объемом опухоли и возможной коррекцией лечения. При необходимости выполнения ПЭТ после инвазивных процедур следует выдержать интервал 10–14 дней для стихания постманипуляционных воспалительных процессов (в т. ч. в регионарных лимфатических узлах при биопсии очагов экстранодального поражения).

- Трепанобиопсия костного мозга – гистологическое исследование костного мозга¹.
- ЭКГ и Эхо-КГ – больным, которым планируется лечение с использованием противоопухолевых антибиотиков доксорубицина и блеомицина (в схемах ABVD и BEACOPP), помимо стандартного обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, обязательно исследование фракции сердечного выброса и функции внешнего дыхания до лечения, а при сниженной фракции выброса – дополнительно 1–3 раза в процессе лечения и после его окончания.
- Эндоскопическое исследование желудка при планировании терапии с использованием стероидных гормонов.

План обследования при рецидиве или прогрессировании заболевания. Так как при рецидиве или прогрессировании заболевания рекомендуется устанавливать стадию рецидива, обследование больного проводится в том же объеме, что и при первичном обращении. Повторная биопсия настоятельно рекомендуется при рецидивах или появлении симптомов и проявлений болезни, не характерных для ЛХ.

При наличии показаний также могут применяться:

- Лабораторные методы исследования:
 - исследование β -2 микроглобулина;
 - прямая проба Кумбса.
- Методы лучевой диагностики:
 - рентгенография костей скелета, сцинтиграфия костей скелета;

- КТ или МРТ головного мозга;
- МРТ всего тела (при выявлении заболевания во время беременности).

Так как многие схемы химиотерапии (ХТ) и облучение области таза могут привести к необратимой стерильности пациента, со всеми больными детородного возраста обоих полов целесообразно обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ткани яичника перед началом терапии. С женщинами детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости гормональной защиты от беременности, а также о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения.

Определение эффективности лечения

Оценку эффективности лечения следует проводить первый раз после 2–3-го цикла ХТ, затем по окончании индукционного курса лечения и после завершения всей программы лечения (ХТ или химиолучевой терапии)². Обследование пациента должно обязательно включать тщательный осмотр, клинические анализы, полное исследование методами лучевой диагностики, применявшимися до начала лечения.

Критерии оценки эффективности лечения без использования ПЭТ

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в т. ч. выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

¹ Допустимо не выполнять трепанобиопсию у больных нЛХ, подтвержденной иммуногистохимически, с I–II стадиями выше диафрагмы по данным ПЭТ/КТ и отсутствием очагового поражения костного мозга по результатам ПЭТ (ПЭТ/КТ), т. е. вероятность выявить поражение костного мозга в этой группе больных при выполнении трепанобиопсии из подвздошной кости составляет 0,4%. Выполнение трепанобиопсии у больных нЛХ при I–II стадиях выше диафрагмы и негативных результатах ПЭТ рекомендуется только в случае выявления изменений в клиническом анализе крови – при наличии цитопении или тромбоцитоза.

² Дополнительные обследования в процессе индукционного курса для оценки эффекта терапии проводится при наличии показаний – подозрении на недостаточную эффективность или при выраженном эффекте – в случаях возможного сокращения объемов лечения.

- 2.** Размеры лимфатических узлов:
 - $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были $>1,5$ см;
 - $\leq 1,0$ 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 КЛХ ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 4 мес. после окончания всей программы лечения или при первом контрольном обследовании через 3–4 мес. констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия (ПРН) констатируется только у больных КЛХ, которым не выполнялась ПЭТ/КТ для оценки эффекта:

- 1.** Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 мес.
- 2.** По другим показателям – соответствие критериям ПР.

Частичная ремиссия (ЧР):

- 1.** Уменьшение суммы диаметров всех изменяемых 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 метастазальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения они обязательно должны учитываться при измерении.

- 2.** Отсутствие новых очагов поражения, 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. Больные 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 (Ст)

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

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст):

- 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.

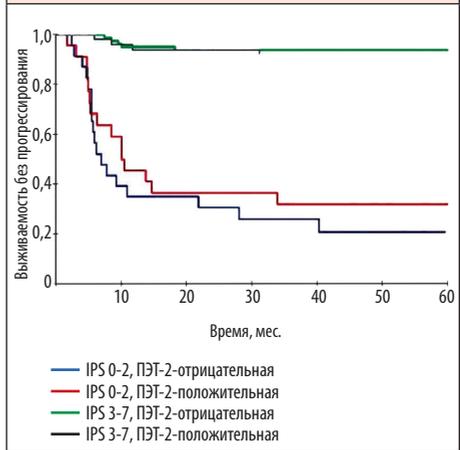
- Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

ПЭТ/КТ для оценки эффективности терапии

Ранняя оценка эффективности терапии. У больных лимфомами ПЭТ является наиболее точным методом ранней оценки эффективности лечения и прогноза. ПЭТ-исследование регистрирует метаболические изменения, наступающие в опухоли под воздействием ХТ, существенно раньше, чем УЗИ, КТ или МРТ констатируют структурные изменения. Высокое прогностическое значение раннего подавления метаболической активности на фоне проводимой терапии было показано в работе A. Gallamini et al. В группе больных с полным метаболическим ответом после 2-х циклов ХТ (ПЭТ-отрицательный результат) 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 95%, а в группе больных с сохраняющейся метаболической активностью (ПЭТ-положительный результат) – 28% (рис. 9). Метод оказался значительно более чувствительным, чем использовавшийся ранее международный прогностический индекс (International Prognostic Score (IPS)) (рис. 10).

Широкое использование ПЭТ для оценки эффективности лечения вызвало необходимость в стандартизации критериев оценки данных ПЭТ. Для больных лимфомами наиболее достоверной оказалась визуальная оценка результатов ПЭТ, в отличие от полуколичественной оценки с расчетом показателя SUVmax. Показатель SUVmax очень сильно зависит от различных факторов, связанных

Рисунок 10. Выживаемость без прогрессирования больных с распространенными стадиями КЛХ согласно результатам ПЭТ после 2-го цикла полихимиотерапии и IPS (адаптировано из [59])



не только с эффективностью лечения, но и с техническими аспектами проведения исследования и индивидуальными особенностями метаболизма глюкозы у больного, что делает результаты ПЭТ, основанные на SUVmax, несопоставимыми.

Совмещение ПЭТ и КТ в одном исследовании существенно повысило диагностические возможности метода. При выполнении ПЭТ/КТ проводится изолированная оценка результатов КТ-части исследования по общепринятым критериям КТ-диагностики и ПЭТ-части с последующим сопоставлением выявленных структурных и метаболических изменений.

Для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у больных лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале (Deauville, 2009). При этом интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью

Таблица 4. 5-балльная шкала (Deauville, 2009)

Баллы	Определение
1	Отсутствие накопления препарата в определяемом раннее патологическом очаге
2	Накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения
3	Накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает уровня накопления препарата в правой доле печени
4	Накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени
5	Накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием
X	Наличие очагов накопления 18F-ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна

накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени (табл. 4).

Шкала Deauville используется только для оценки эффективности лечения и **не используется** при первичном обследовании больного.

Правильный выбор времени выполнения ПЭТ существенно влияет на точность полученных результатов.

Для ранней оценки эффективности терапии после 2-х циклов ХТ ПЭТ (ПЭТ-2) проводится накануне 3-го цикла ХТ (в ближайшие 2 дня перед планируемым началом 3-го цикла), т. е. следует выдерживать максимальный временной интервал после последнего введения химиопрепаратов.

Ранняя оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ/КТ возможна только при

наличии данных исходного (стадирующего) ПЭТ/КТ исследования. При ЛХ критерии оценки раннего ответа на лечение по результатам ПЭТ-2 более жесткие. Только результаты ПЭТ, соответствующие 1 и 2 баллам, соответствуют полному метаболическому ответу и свидетельствуют о хорошем прогнозе. Такой порог обеспечивает высокий уровень (>95%) прогностического значения отрицательных результатов ПЭТ. Результаты ПЭТ, соответствующие 3 баллам, характеризуют скорее частичный метаболический ответ. Результаты ПЭТ, соответствующие 4 и 5 баллам (без появления новых очагов), со снижением в процессе ХТ интенсивности накопления препарата в патологических очагах по сравнению с исходными данными характеризуют частичный метаболический ответ и свидетельствуют о чувствительности опухоли к проводимой ХТ. Продолжение лечения при таких результатах может привести к полному метаболическому ответу после завершения всей программы лечения. Однако результаты ПЭТ, оцененные в 4 и 5 баллов, как сохраняющие или повысившие метаболическую активность по сравнению с исходными данными, так же как и появление новых очагов, свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимой терапии.

ПЭТ, выполненная после завершения всей терапевтической программы, позволяет подтвердить полноту ремиссии, что особенно важно для пациентов с наличием резидуальных масс после окончания лечения. В последнем случае ПЭТ позволяет идентифицировать остаточную опухоль в резидуальных массах по накоплению препарата (ПЭТ-положительные результаты) и фиброзные резидуальные массы, когда нет накопления препарата (ПЭТ-отрицательные результаты). Результаты ПЭТ после окончания ХТ позволяют принять решение о завершении противоопухолевого лечения или о применении

дополнительных терапевтических опций: ЛТ или интенсификации ХТ с использованием схем второй линии.

ПЭТ-исследование выполняется не ранее чем через 3 нед. после завершения химиотерапевтического этапа, если планируется ЛТ, но у больных, которым не планируется ЛТ, ПЭТ-исследование следует проводить через 6–8 нед. После проведения ЛТ ПЭТ выполняется через 3–4 мес., которые необходимы для снижения интенсивности ЛТ.

Оценка эффективности терапии по данным ПЭТ после окончания программы лечения

ПЭТ, выполненная после завершения всей терапевтической программы, позволяет подтвердить полноту ремиссии, что особенно важно для пациентов с наличием резидуальных масс после окончания лечения. В последнем случае ПЭТ по накоплению препарата (ПЭТ-положительные результаты) позволяет дифференцировать остаточную опухоль от фиброзных резидуальных масс, при которых нет накопления препарата (ПЭТ-отрицательные результаты).

При выполнении ПЭТ после полного завершения первичного лечения (ХТ или химиолучевой терапии) для оценки его эффективности результаты, соответствующие 1–3 баллам, характеризуют полный метаболический ответ и констатируют полную ремиссию, независимо от наличия или отсутствия резидуальной массы. Следует отметить, что больные после завершения химиолучевой терапии с результатами ПЭТ, соответствующими 3 баллам, безусловно, требуют более пристального наблюдения по сравнению с теми, у кого достигнут полный метаболический ответ, соответствующий 1 и 2 баллам. Результаты ПЭТ, соответствующие 4 и 5 баллам после завершения лечения (ХТ или химиолучевой терапии), свидетельствуют о сохраняющейся активности опухоли и недостаточной

эффективности лечения. Однако если прогностическое значение ПЭТ-отрицательных результатов после завершения программного лечения высокое — от 95 до 100%, и они с высокой степенью достоверности свидетельствуют о хорошем прогнозе, то прогностическое значение ПЭТ-положительных результатов после завершения лечения существенно ниже — от 50 до 75–80%. Высокая частота ложноположительных результатов ПЭТ обусловлена большой долей воспалительных (асептических, бактериальных и грибковых) процессов, возникающих при проведении лечения, а также свойствами самой терапии. Последние исследования свидетельствуют о возможном накопления препарата в фиброзных резидуальных массах у больных после иммунотерапии, которое обусловлено активацией пула иммунных клеток. Одиночный ПЭТ-положительный очаг, выявленный после завершения противоопухолевого лечения, требует осторожности, т. к. может быть обусловлен асептическим воспалением в зоне некроза, который нередко обнаруживается в крупных резидуальных массах. Одиночный очаг накопления препарата, выявленный при ПЭТ и влияющий на дальнейшую лечебную тактику, должен подвергаться либо биопсии (настоятельно рекомендуется), либо оценке в динамике при повторной ПЭТ через 1–1,5 мес. *В любом случае интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville проводится комплексно, с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других маркеров ответа на лечение.*

Неопределенный ответ при использовании иммунотерапии

В последние годы у больных лимфомами все шире применяются иммунотерапия моноклональными антителами, ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, адаптивная клеточная терапия.

Использование этих препаратов подразумевает появление ответа на лечение в более поздние по сравнению с классической ХТ сроки. В процессе иммунотерапии могут возникать реакции – как местные, так и общие, связанные с активацией иммунной системы. Эти реакции не отражают настоящего ответа опухоли на лечение, но имитируют прогрессирование заболевания.

Так называемый «эффект индуцированной иммунной вспышки» (или псевдопрогрессирование) характеризуется увеличением размеров опухолевых узлов, появлением новых очагов, а также общими симптомами (увеличение селезенки, лихорадка, сыпь, лейкоцитоз, боли в костях и т. д.). Для изучения эффекта псевдопрогрессирования введено понятие «неопределенный ответ на лечение».

В настоящее время четких критериев феномена псевдопрогрессирования нет. Неопределенный ответ может наблюдаться как в первые 12 нед. лечения, так и в более поздние сроки, считается, что в большинстве случаев он не сопровождается ухудшением клинического состояния.

На ПЭТ/КТ, помимо увеличения размеров, а также метаболической активности (от минимальной до значительной) известных опухолевых очагов и появления новых, неопределенный ответ может проявляться в виде увеличения размеров и метаболической активности гипофиза, лимфоидной ткани носоглотки и кишечника, щитовидной железы, тимуса, лимфатических узлов, селезенки, раздражения костного мозга. Считается, что выраженная генерализованная реакция со стороны лимфоидных органов наиболее характерна для псевдопрогрессирования, а ее интенсивность предполагает хороший ответ на лечение.

Важно, что наличие неопределенного ответа подразумевает продолжение начатого

лечения. Для подтверждения или исключения истинного прогрессирования рекомендуется либо выполнение биопсии наиболее подозрительных очагов, либо проведение повторного ПЭТ/КТ-исследования примерно через 12 нед. после выявления неопределенного ответа. Для оценки эффективности лечения лимфом с использованием КТ или ПЭТ/КТ в условиях применения иммунотерапии в 2016 г. введено понятие «неопределенный ответ», отражающее иммунную реакцию на проводимую иммунохимиотерапию, и предложены критерии оценки LYRIC (**табл. 5**).

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

Классическая лимфома Ходжкина

После завершения стадирования большой кЛХ должен быть отнесен к одной из прогностических групп: «ранние стадии с благоприятным прогнозом», «ранние стадии с неблагоприятным прогнозом» и «распространенные стадии» (**табл. 6, рис. 12**). В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ) (International Prognostic Score – IPS).

При определении прогностической группы используется понятие «область поражения» (area), которое может включать несколько зон (**рис. 10, 11**).

В России наибольшее распространение получила система определения прогностических групп GHSG (**табл. 6, рис. 13**).

МПИ для ЛХ, основанный на клинических и лабораторных признаках, был создан на основании анализа эффективности лечения по схемам ABVD и MOPP больных с распространенными стадиями (**табл. 7**). Целью создания МПИ было выделение группы больных, нуждающихся в более интенсивной терапии.

Иллюстрацией прогностического значения МПИ является исследование HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi: интенсификация терапии не оказала влияния на ВБП у больных КЛХ с МПИ 0–2, но существенно улучшила результаты в группе с МПИ 3–7 (рис. 14).

Введение в практику ПЭТ-исследования и интенсивных программ лечения значительно снизило значение МПИ (рис. 10), но этот критерий по-прежнему играет роль при выборе терапии для больных с распространенными стадиями КЛХ, если планируется «золотой стандарт» – схема ABVD, а также

Таблица 5. Критерии ответа на иммунотерапию для злокачественных лимфом (LYmphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria (LYRIC))

Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование	Неопределенный ответ (НО)
<p>ПЭТ/КТ: уровень метаболической активности 1, 2 или 3* балла по шкале Deauville с или без остаточной опухолевой массы</p> <p>ИЛИ</p> <p>КТ: размер целевых лимфоузлов не превышает 1,5 см в наибольшем диаметре. Экстранодальные очаги отсутствуют. Печень и селезенка не увеличены</p>	<p>ПЭТ/КТ: уровень метаболической активности 3*, 4 или 5 баллов по шкале Deauville с уменьшением интенсивности накопления по сравнению с исходным значением, сохранение остаточной опухолевой массы</p> <p>ИЛИ</p> <p>КТ ≥ 50% снижение SPD, 6 целевых измеряемых узлов и/или экстранодальных очагов</p>	<p>ПЭТ/КТ: 3*, 4 или 5 баллов по шкале Deauville без значимого изменения SUV по сравнению с исходным</p> <p>ИЛИ</p> <p>КТ: снижение SPD целевых измеряемых узлов и/или экстранодальных очагов <50% от исходного.</p> <p>Нет соответствия критериям для прогрессирования и НО</p>	<p>ПЭТ/КТ: 4 или 5 баллов по шкале Deauville с увеличением SUV по сравнению с исходным и/или новые метаболически активные очаги</p> <p>ИЛИ</p> <p>КТ: увеличение размеров целевого лимфоузла со следующими условиями: наибольший диаметр более 1,5 см</p> <p>И</p> <p>увеличение PPD ≥ 50%</p> <p>И</p> <p>увеличение наибольшего или наименьшего диаметра >0,5 см для очагов ≤2 см, ≥1,0 см для очагов >2 см. Появление новых лимфоузлов >1,5 см. Появление новых экстранодальных очагов >1,0 см</p>	<p>НО 1: >50% увеличение SPD в первые 12 нед. терапии</p> <p>НО 2:</p> <p>a. <50% увеличение SPD с новыми очагами</p> <p>ИЛИ</p> <p>b. >50% увеличение PPD очага или нескольких очагов.</p> <p>НО 3: увеличение метаболической активности очага без увеличения размеров, соответствующих критериям прогрессии</p>

* – В зависимости от протокола.

SPD – сумма произведений перпендикулярных диаметров.

PPD – произведение перпендикулярных диаметров очага или нескольких очагов.

Таблица 6. Прогностические группы для выбора терапии при классической лимфоме Ходжкина

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	GHSG	EORTC/GELA
Ранние стадии, благоприятный прогноз	Стадии I–II без факторов риска	Стадии I–II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз	Стадии I–II с факторами риска С или D, но без факторов риска А и В	Стадии I–II, поражение выше диафрагмы, с одним (или более) фактором риска
Распространенные стадии	Стадии I–II с факторами риска А и В Стадии III–IV	Стадии III–IV
Факторы риска	А – массивное средостение* В – стадия E С – ускорение СОЭ** D – ≥ 3 областей лимфатических коллекторов	А – массивное средостение* В – возраст ≥50 лет С – ускорение СОЭ** D – ≥ 4 областей лимфатических коллекторов

GHSG (German Hodgkin's Lymphoma Study Group) – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина
EORTC/GELA (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult) – Европейская организация по изучению и лечению рака / Группа по изучению лимфом у взрослых
*Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки
**СОЭ > 30 мм/ч при стадиях В и СОЭ > 50 мм/ч при стадиях А по Панченкову (>35 или >65 по Вестергрену)

для больных со стадиями I–IIA и IB с массивными конгломератами и/или стадией E, если выполнение ПЭТ невозможно, но предостойт сделать выбор между схемой ABVD и более интенсивным лечением по схемам BEACOPP-эскалированный или BEACOPP-14, EACOPP-14.

Высокое прогностическое значение ПЭТ после 2-го цикла ХТ инициировало исследования по коррекции терапии кЛХ, основанные на результатах ПЭТ-2, как для эскалации, так и для деэскалации программ лечения. Уже первое исследование A. Gallamini et al. показало перспективность такого подхода. Интенсификация терапии у больных с ПЭТ-2 позитивными результатами – 4 цикла BEACOPP-эскалированный вместо продолжения лечения по схеме ABVD увеличило выживаемость, свободную от неудач лечения (ВЧНЛ), с 28% до 62% (рис. 15 а и б).

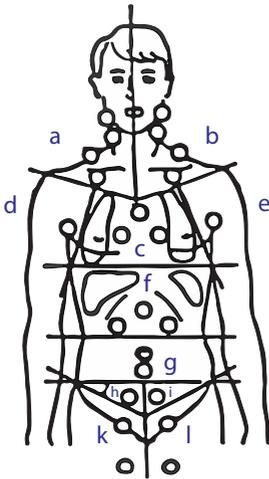
Еще несколько исследований (SWOG, GALGB, RATHL) подтвердили, что ПЭТ-адаптированная

Таблица 7. Международный прогностический индекс для кЛХ

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1)
Альбумин <40 г/л
Гемоглобин <10,5 г/дл
Мужской пол
Возраст ≥45 лет
Стадия IV
Лейкоцитоз ≥15 000/мм ³
Лимфопения <8% при подсчете формулы крови или <600/мм ³

интенсификация терапии во всех прогностических группах при кЛХ может быть успешно применена у больных, выполнивших ПЭТ/КТ до начала терапии, лечение которых было начато по программе ABVD: при остающейся высокой метаболической активности опухоли перед 3-м циклом ABVD (ПЭТ-2 соответствует 4–5 баллам по шкале Deauville) интенсификация терапии до 4–6 циклов

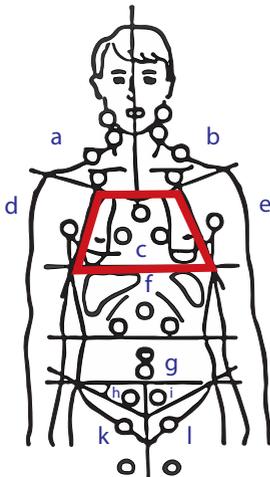
Рисунок 11. Области (area) лимфатических коллекторов для определения прогностической группы по системе GHSG (адаптировано из [47])



Перечень областей:

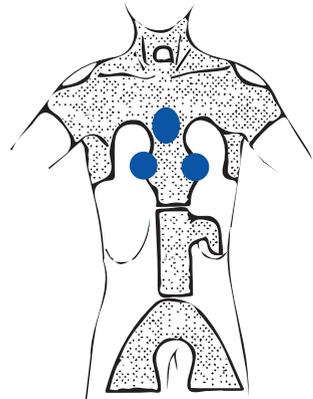
- a.** правые шейные + правые над-/подключичные лимфатические узлы;
- b.** левые шейные + левые над-/подключичные лимфатические узлы;
- c.** лимфатические узлы правого/левого корня + медиастинальные;
- d.** правые подмышечные лимфатические узлы;
- e.** левые подмышечные лимфатические узлы;
- f.** верхние абдоминальные лимфатические узлы (ворот печени, ворот селезенки, чревные);
- g.** нижние абдоминальные лимфатические узлы (парааортальные и мезентериальные);
- h.** правые подвздошные лимфатические узлы;
- i.** левые подвздошные лимфатические узлы;
- k.** правые паховые + бедренные лимфатические узлы;
- l.** левые паховые + бедренные лимфатические узлы.

Рисунок 12. Соответствие областей и зон для определения прогностической группы при КЛХ



а. Области (area) для определения прогностической группы

При определении прогностической группы используют понятие «область поражения», которое может включать несколько зон.
Например: поражение медиастинальных лимфоузлов и лимфоузлов корней легких с обеих сторон – три зоны, но одна область



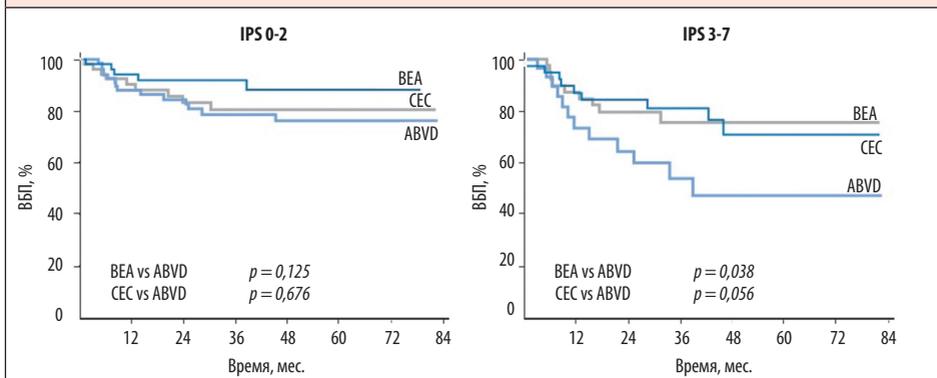
б. Зоны (zone) для определения стадии лимфомы

Рисунок 13. Схема определения прогностической группы и выбора терапии по критериям GHSG для кЛХ

ФАКТОРЫ РИСКА по критериям GHSG	Стадии (Ann Arbor)			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
отсутствуют	Ранние стадии, благоприятный прогноз		Распространенные стадии*	
поражено ≥ 3 областей (агеа) лимфатических коллекторов	Ранние стадии, неблагоприятный прогноз			
Высокая СОЭ				
Массивные лимфоузлы в средостении	Распространенные стадии*			
Стадия E				

*IIA и IVB стадии с массивными лимфоузлами средостения и/или стадией E в прогностической системе GHSG относятся к ранним стадиям с неблагоприятным прогнозом.

Рисунок 14. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от МПИ у больных с распространенными стадиями кЛХ [13]



BEACOPP-эскалированный или BEACOPP-14 приводит к значительному повышению эффективности лечения – до 62–66%.

Целью исследований, проводимых в настоящее время, является снижение токсичности терапии без потери ее эффективности. В частности, изучается возможность использования данных промежуточной ПЭТ (выполненной накануне 3-го цикла ХТ – ПЭТ-2) для коррекции терапии в зависимости от результатов исследования, однако *стратификация взрослых больных по*

данным ПЭТ пока не может быть отнесена к стандартным подходам, за исключением интенсификации терапии у больных, начавших лечение по схеме ABVD, у которых результат ПЭТ-2 оказался положительным.

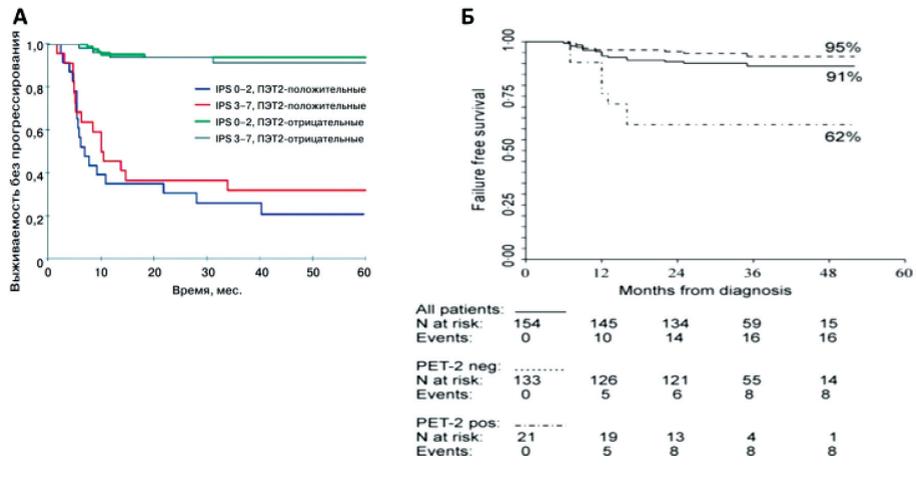
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

В связи с низкой популяционной заболеваемостью и ограниченным числом наблюдений

Рисунок 15. а. Выживаемость без прогрессирования больных с распространенными стадиями кЛХ согласно результатам ПЭТ после 2-го цикла полихимиотерапии и международному прогностическому индексу (IPS) (адаптировано из [59])

б. ПЭТ-адаптированная терапия: выживаемость, свободная от неудач, больных кЛХ при интенсификации терапии по результатам ПЭТ-2 (адаптировано из [92])

Безрецидивная выживаемость



прогностические группы для НЛХЛП не выделены.

Принятые для кЛХ факторы риска и прогностические группы для выбора терапии при НЛХЛП не используются. Неблагоприятными прогностическими факторами для ранних рецидивов и трансформации в В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами, являются распространенные III-IV стадии, поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы и селезенки, а также использование в первой линии терапии только ЛТ и ХТ по схемам типа АВВД.

ПЭТ/КТ может использоваться для стадирования и оценки эффективности терапии после ее окончания, однако исследований, указывающих на прогностическое значение промежуточной ПЭТ при НЛХЛП, не опубликовано.

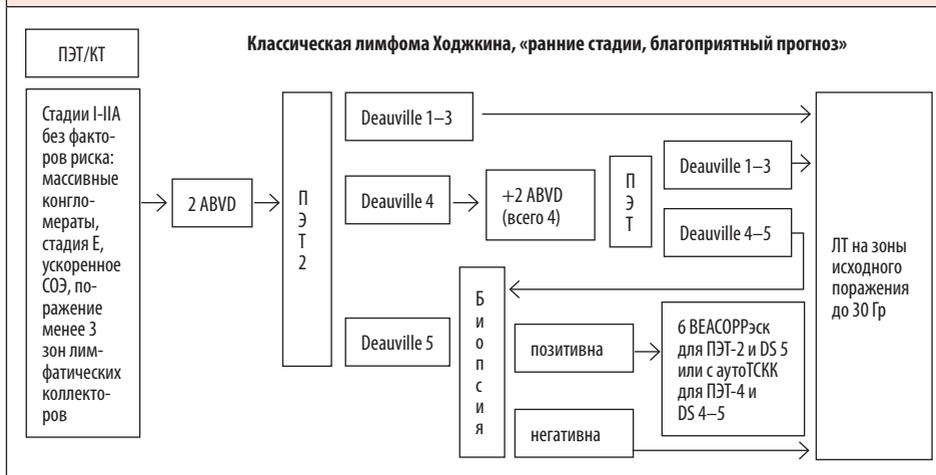
ЛЕЧЕНИЕ

Первая линия терапии Классическая лимфома Ходжкина

Целью современной терапии первой линии у пациентов с кЛХ является излечение, т. е. достижение для большинства больных такой же длительности и такого же качества жизни, как у здоровых сверстников.

Основным современным методом, позволяющим добиться поставленной цели, является полиХТ, для отдельных групп больных – ее сочетание с ЛТ. Задача современной лечения кЛХ – достижение высокой эффективности и уменьшение токсичности как химиотерапевтических программ, так и ЛТ. Эта задача, в частности, ограничивает применение ЛТ на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы в связи с повышенным

Рисунок 16. Схема выбора терапии для больных с ранними стадиями КЛХ и благоприятным прогнозом, выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании и после 2 циклов ХТ



риском поздних осложнений терапии, связанных с невозможностью исключения из лучевого поля органов брюшной полости (почки, кишечник, яичники). Суммарные очаговые дозы (СОД) консолидирующей ЛТ в комбинированном химиолучевом лечении ЛХ не превышают 30–36 Гр, эти дозы обеспечивают высокую эффективность ЛТ и обладают низкой токсичностью. Выполнение этой задачи требует определения распространенности опухолевого процесса для выбора адекватной программы лечения и точного знания всех очагов поражения для составления программы ЛТ, которая является методом локального воздействия. Соблюдение приведенной в предыдущей главе схемы обследования способствует выполнению этой задачи.

Ранние стадии, благоприятный прогноз

Стадии I–IIA без факторов риска: массивные конгломераты, стадия E, ускоренное СОЭ, поражение менее 3 зон лимфатических коллекторов

Стандартом лечения ранних стадий КЛХ с благоприятным прогнозом остаются 2–4 цикла полиХТ по схеме ABVD (донсорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей ЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза – 2 Гр 5 дней в неделю).

Обследование и стадирование в этой группе больных должны быть выполнены особенно тщательно, потому что планируемая программа лечения может быть минимальной. Для всех больных этой группы настоятельно рекомендуется выполнение стадирования с использованием ПЭТ/КТ.

Только в группе больных с тщательно проведенным современным обследованием, включающим ПЭТ/КТ, результаты которого строго удовлетворяют следующим критериям: не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ, у которых после 2-х циклов ABVD достигнут полный метаболический ответ,

подтвержденный данными ПЭТ-2, лучевая консолидация на зоны исходного поражения в дозе не более 30 Гр является достаточной. Эффективность минимальной химиолучевой программы была показана в исследовании HD7 GHSG, однако успех лечения во многом зависит от качества стадирования (**рис. 17**).

Обсуждается вопрос о возможности уменьшения СОД до 20 Гр для этой группы, однако медиана наблюдения во всех опубликованных по этой теме исследованиях – менее 5 лет.

У больных с результатами ПЭТ-2, соответствующими 4 баллам по шкале Deauville, целесообразно проведение 2-х дополнительных циклов ABVD (всего 4). Принимать решение о проведении ЛТ следует по результатам ПЭТ после 4-го цикла.

Результаты ПЭТ-2, соответствующие 5 баллам по шкале Deauville, и результаты ПЭТ после 4-го цикла, соответствующие 4 и 5 баллам по шкале Deauville, требуют морфологической верификации метаболически активного лимфатического узла. При негативных результатах биопсии рекомендовано проведение лучевой консолидации. Больным с морфологически доказанной активностью опухоли показано проведение второй линии терапии с последующей

высокодозной консолидацией под защитой аутотрансплантации стволовых клеток крови (аутоТСКК).

Для больных с результатами ПЭТ-2, соответствующими 5 баллам по шкале Deauville, и позитивными результатами биопсии в качестве альтернативы высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутоТСКК возможно проведение 4–6 циклов BEACOPP-эскалированный с последующей ЛТ. Эффективность такой тактики была показана в исследовании GHSG. Всем больным, не выполнившим ПЭТ/КТ при стадировании, рекомендовано проведение 4 циклов ABVD (**рис. 18**).

Если ПЭТ/КТ не может быть выполнена и по окончании 4 циклов ABVD, оценка эффекта проводится по критериям Cotswold, и при достижении полной или частичной ремиссии выполняется консолидирующая ЛТ на зоны исходного поражения в СОД до 30 Гр при полной и 36 Гр при частичной ремиссии. С остальными больными обсуждается вопрос о продолжении лечения по схемам второй линии с последующей высокодозной консолидацией.

Если ПЭТ/КТ выполнена только после 4 индукционных циклов ABVD, у больных с метаболическим ответом, соответствующим 1–3 баллам по шкале Deauville, также проводится облучение зон исходного поражения в

Рисунок 17. Десятилетняя выживаемость без прогрессирования (А) и общая (Б) выживаемость больных с ранними стадиями КЛХ и благоприятным прогнозом [5]

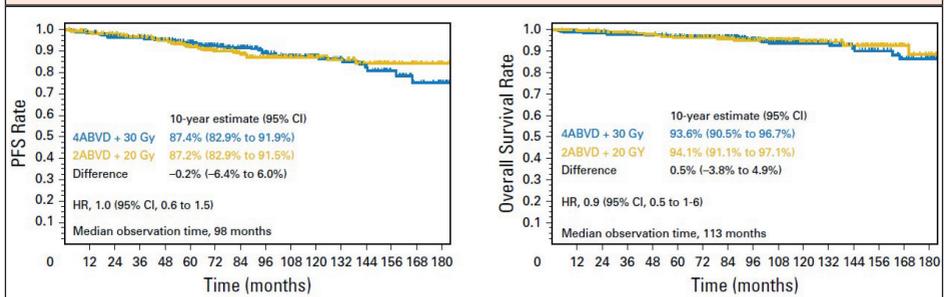


Рисунок 18. Схема выбора терапии для больных с ранними стадиями КЛХ и благоприятным прогнозом, не выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании



той же дозе. При результатах ПЭТ/КТ, соответствующих 4–5 баллам по шкале Deauville, рекомендованы выполнение биопсии метаболически активного лимфатического узла и проведение ЛТ при отрицательных результатах ПЭТ или второй линии терапии – при положительных.

Ранние стадии, неблагоприятный прогноз
 Стадии IA-B и IIA с факторами риска: ускоренное СОЭ, поражение 3 и более областей лимфатических коллекторов, массивные конгломераты, стадия E

Для больных с ранними стадиями КЛХ и неблагоприятным прогнозом стандартным лечением являются 4–6 циклов полиХТ по схеме АВВД в сочетании с ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения.

Так же как для больных с благоприятным прогнозом, для всех больных этой группы настоятельно рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ. У тех, кто после тщательно проведенного современного обследования с использованием ПЭТ/КТ строго удовлетворяет критериям «ранние стадии, неблагоприятный прогноз»,

и с факторами «ускоренное СОЭ» и/или «поражение 3 и более областей лимфатических коллекторов», возможно ограничиться проведением 4-х циклов АВВД, если после 2-го цикла достигнут полный метаболический ответ – 1–3 балла по шкале Deauville. Консолидирующая ЛТ проводится на зоны исходного поражения в дозе не более 30 Гр.

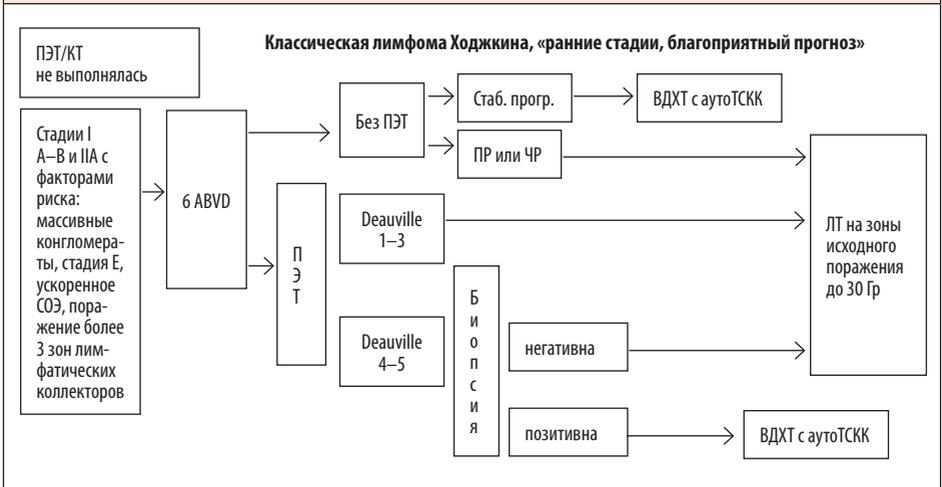
У больных, не достигших полного метаболического ответа после 2-х циклов АВВД, целесообразна интенсификация терапии – проведение 4–6 интенсивных циклов BEACOPP-эскалированный или BEACOPP-14, т. к. такая тактика повышает ВБП с 28% до 62–66% по данным нескольких многоцентровых исследований (**рис. 15**). Принятие решения о консолидирующей ЛТ зависит от результатов предшествующего химиотерапевтического этапа (**рис. 19**).

Больным с I-IIA и IB стадиями без массивных конгломератов и стадией E КЛХ, не выполнивших стадирующего ПЭТ/КТ-исследования, следует проводить все 6 циклов АВВД (**рис. 20**).

Рисунок 19. Схема выбора терапии для больных с ранними стадиями КЛХ и неблагоприятным прогнозом, выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании, и после 2 циклов ХТ



Рисунок 20. Схема выбора терапии для больных с ранними стадиями КЛХ и неблагоприятным прогнозом, не выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании



Если ПЭТ/КТ не может быть выполнена и по окончании 6 циклов ABVD, оценка эффекта проводится по критериям Cotswold: при достижении полной или частичной ремиссии выполняется консолидирующая ЛТ на зоны исходного поражения в СОД до 30 Гр. С больными, не достигшими полной или частичной ремиссии, и с больными, у которых выявлено прогрессирование, обсуждается вопрос о продолжении лечения по схемам второй линии с последующей высокодозной консолидацией.

Если ПЭТ/КТ выполнена после 6 индукционных циклов ABVD, у больных с метаболическим ответом 1–3 балла по шкале Deauville также проводится облучение зон исходного поражения в той же дозе. При результатах ПЭТ/КТ, соответствующих 4–5 баллам по шкале Deauville, целесообразны выполнение биопсии метаболически активного лимфатического узла и проведение ЛТ при отрицательных результатах ПЭТ или второй линии терапии – при положительных.

По данным исследования GHSG, уменьшение СОД ЛТ до 20 Гр у больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, получивших ХТ по схеме ABVD, привело к

снижению ВБП и не может обсуждаться в настоящее время для этой группы больных (рис. 21).

В группе соматически сохранных больных моложе 50 лет с I–IIA и IB стадиями с массивными лимфоузлами средостения и/или стадией E (в прогностической системе GHSG эти больные относятся к группе «ранние стадии, неблагоприятный прогноз»), стадирование у которых производилось с использованием ПЭТ/КТ, существует возможность применения более интенсивного лечения, которое включает 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения (рис. 22).

В протоколе HD14 GHSG (ранние стадии ЛХ с неблагоприятным прогнозом) было показано увеличение 5-летней ВЧНЛ, в рандомизированном исследовании при сравнении программы 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD с программой 4 цикла ABVD, ЛТ на зоны исходного поражения в дозе 30 Гр проводилась всем больным (рис. 23). На основании этого исследования программа 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD + ЛТ в Германии стала стандартом лечения ранних стадий ЛХ с неблагоприятным прогнозом.

Рисунок 21. Выживаемость до прогрессирования и общая выживаемость больных с ранними стадиями КЛХ и неблагоприятным прогнозом, получавших комбинированное химиолучевое лечение по протоколам исследовательской группы GHSG: протоколы HD7, HD8, HD10, HD11, изучавшие возможность снижения СОД ЛТ (адаптировано из [68])

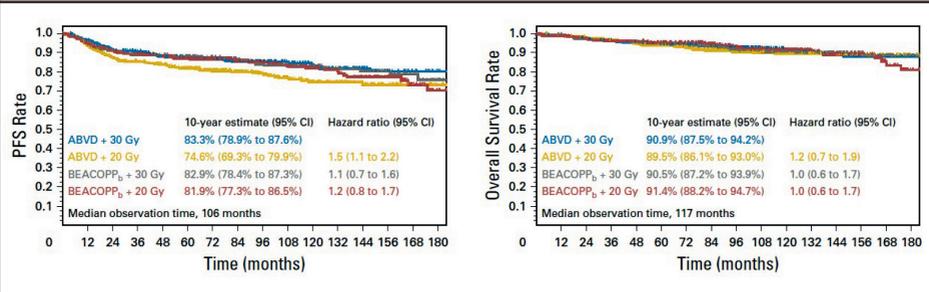
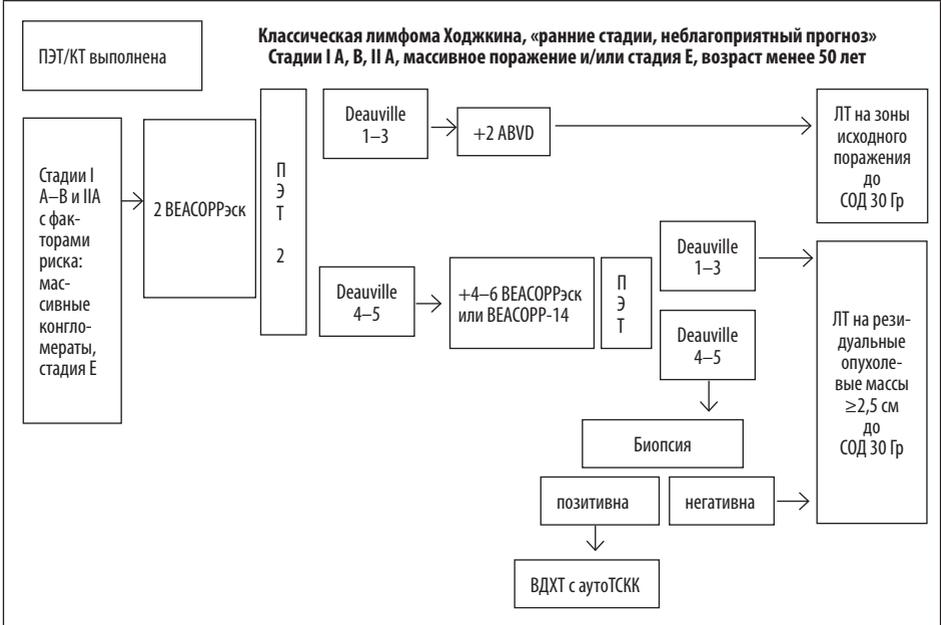


Рисунок 22. Схема выбора терапии для больных с ранними стадиями КЛХ и неблагоприятным прогнозом (стадии IA–B, IIA, массивное поражение и/или стадия E), выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании



Сообщается о бóльшей непосредственной токсичности, связанной с терапией 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD, но увеличения смертности и увеличения частоты вторых опухолевых заболеваний не отмечено. Имеются данные о статистически подтвержденной эффективности применения гонадотропин-рилизинг гормона с целью защиты яичников при использовании этой программы у женщин детородного возраста. Лечение по этой программе следует обсуждать с больными, и оно может применяться в квалифицированных клиниках при условии строгого соблюдения режима введения препаратов. При отсутствии возможности выполнения ПЭТ/КТ перед началом терапии всех больных с I–IIA и I B стадиями с массивными конгломератами лимфоузлов в средостении и/или

Рисунок 23. Преимущество программы 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD перед 4 циклами ABVD у больных с ранними стадиями КЛХ и неблагоприятным прогнозом по выживаемости, свободной от неудач лечения (адаптировано из [45])

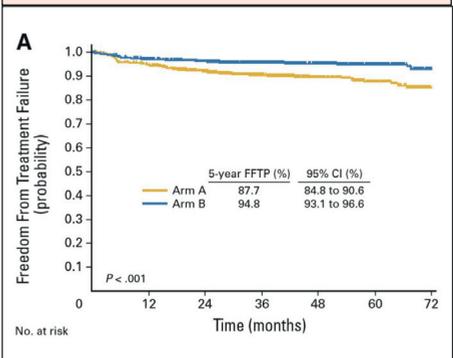


Рисунок 24. Метаанализ сравнения выживаемости до прогрессирования у больных с ранними стадиями кЛХ: отказ от лучевой консолидации у ПЭТ-2-негативных больных (ПЭТ-2-адаптированная терапия) против стандартного химиолучевого лечения (адаптировано из [44])

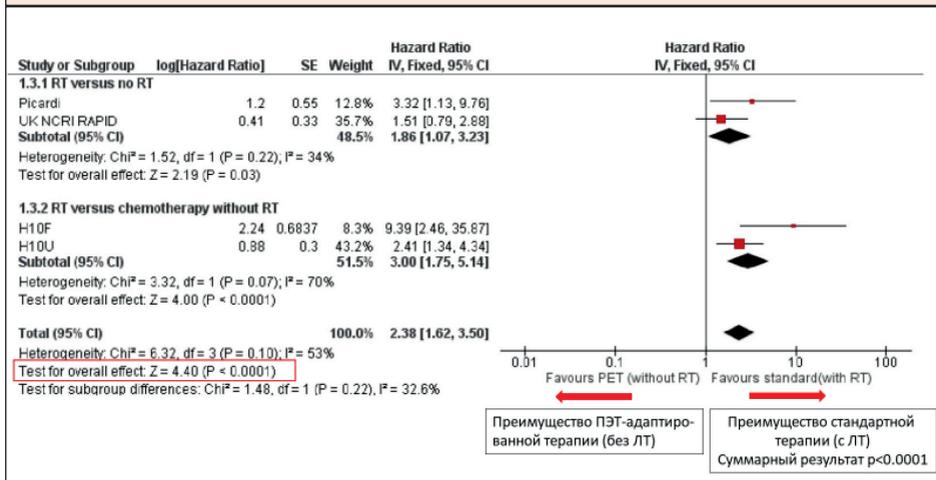
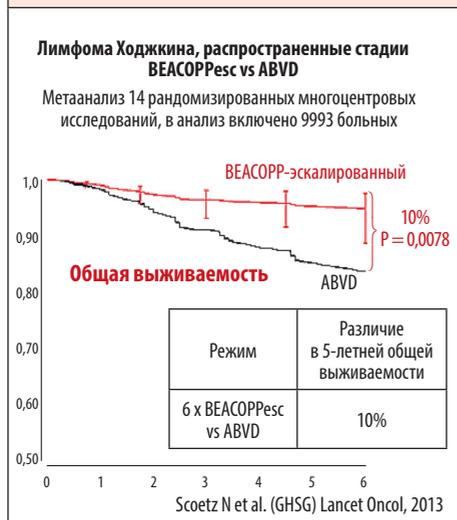


Рисунок 25. Различие в общей выживаемости больных с распространенными стадиями кЛХ, получивших лечение по программе ABVD и BEACOPP-эскалированный, по данным метаанализа 14 многоцентровых рандомизированных исследований (адаптировано из [71])



Е-стадией следует лечить по программам для распространенных стадий.

Консолидирующая ЛТ на зоны исходного поражения СОД не более 30 Гр остается обязательной опцией для всех больных с ранними стадиями, даже для больных с негативными результатами ПЭТ после ХТ, т. к. результаты многоцентровых исследований EORTC/LYSA/FIL, Picardi и UK NCRi RAPID RAPID не смогли выделить группу больных, у которых отказ от ЛТ не снижает эффективности лечения. Метаанализ этих исследований показал, что отмена ЛТ приводит к увеличению числа рецидивов (рис. 24).

Распространенные стадии

Стадии II B, с факторами риска: массивные конгломераты, стадия E, все стадии III и IV. А также больные со стадией II A и с факторами риска, массивные конгломераты лимфоузлов и стадия E, если не проводилось стадирование по ПЭТ/КТ

Стандартом лечения распространенных стадий кЛХ является ХТ в сочетании с ЛТ на зоны

больших опухолевых массивов, оставшихся после химиотерапевтического воздействия. В течение двух десятилетий велась дискуссия о преимуществах и недостатках «золотого стандарта» – программы ABVD и интенсивных программ BEACOPP-эскалированный и BEACOPP-14 для больных с распространенными стадиями КЛХ. Программа ABVD менее токсична и легче в исполнении, но менее эффективна – долгосрочная ВБП не превышает 70%. Интенсивные программы более эффективны (ВБП приближается к 90%), но более токсичны и сложнее в выполнении. Итог многолетней дискуссии подвел метаанализ 14 многоцентровых рандомизированных исследований, который выявил 10-процентное преимущество интенсивных программ перед программой ABVD по ОВ (рис. 25). Тем не менее ESMO (European Society for Medical Oncology) и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендуют обе программы как альтернативные при выборе терапии для лечения больных с распространенными стадиями КЛХ. В России группа больных с распространенными стадиями КЛХ является самой многочисленной и составляет почти половину

заболевших КЛХ. С другой стороны, в России до настоящего времени сохраняется большой дефицит трансплантационных коек, что не позволяет в полной мере проводить адекватную терапию при рецидивах заболевания. Поэтому главной задачей при лечении этой группы больных является достижение максимального числа полных и стойких ремиссий уже на первой линии терапии. Однако, учитывая существование альтернативных подходов к лечению этой группы больных в мировой практике, выбор программы лечения целесообразно обсуждать с пациентом. Как и при ранних стадиях заболевания, выбор тактики лечения во многом определяется возможностью выполнения ПЭТ/КТ при стадировании и на различных этапах терапии, а также терапевтической программой – ABVD или интенсивные программы BEACOPP (рис. 27 а, б и 28 а, б).

Программа ХТ BEACOPP-базовый в настоящее время не применяется, т. к. при длительном наблюдении (медиана 15 лет) не было выявлено ее преимущества перед программой CVPP/ABVD ни по ВСНЛ, ни по ОВ, в отличие от программы BEACOPP-эскалированный, которая значительно превосходит их по обоим показателям (рис. 25, 26).

Рисунок 26. Выживаемость, свободная от неудач лечения (а), и общая выживаемость (б) больных с распространенными стадиями ЛХ, протокол GHSG HD9: Arm A – CVPP/ABVD; Arm B – BEACOPPbas; Arm C – BEACOPPesc (адаптировано из [72])

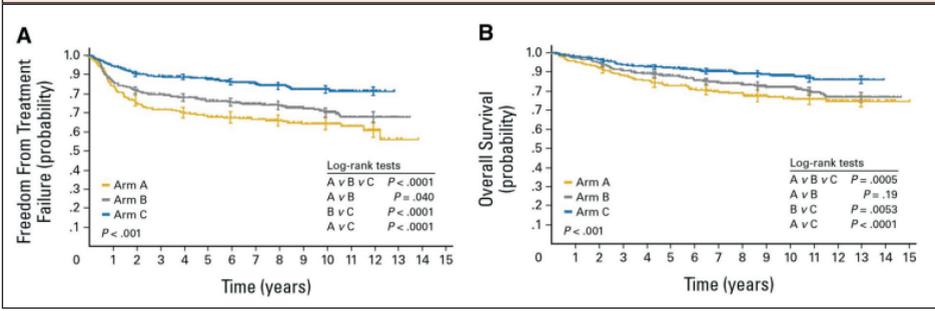


Рисунок 27 а. Схема выбора терапии для больных с распространенными стадиями КЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании. Выбор программы АВВД



Рисунок 27 б. Схема выбора терапии для больных с распространенными стадиями КЛХ, не выполнявших ПЭТ/КТ при стадировании. Выбор программы АВВД



Больным в возрасте до 60 лет без симптомов интоксикации и с МПИ 0–2 возможно проведение 6 циклов ABVD, если полная ремиссия достигнута после 4-х циклов, или 8 циклов ABVD при достижении лишь частичной ремиссии после 4-х циклов. В последнем случае вместо четырех дополнительных циклов AVBD возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов ABVD проводятся дополнительно только 2 цикла ABVD (всего 6 циклов), а затем консолидирующая ЛТ в СОД 30–36 Гр на остаточные опухолевые массы размером более 2,5 см, определяемые по данным КТ или ПЭТ/КТ, вместо 2-х дополнительных циклов ABVD. Подробный алгоритм терапии для больных, которым стадирование проводилось как по результатам ПЭТ/КТ, так и без выполнения ПЭТ/КТ, представлен на **рисунках 27 а и б**.

Как и при ранних стадиях, у больных, начавших лечение по программе ABVD, ПЭТ/КТ после 2-го цикла позволяет выделить больных с неблагоприятным прогнозом, у которых целесообразно интенсифицировать терапию для получения более высоких результатов. Для больных моложе 50 лет, в первую очередь с наличием симптомов интоксикации, и с МПИ 3–7 предпочтение следует отдавать интенсифицированным программам лечения: 8 циклов BEACOPP-14, 6 циклов BEACOPP-эскалированный или 6 циклов EACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см СОД 30–36 Гр (**рис. 28**). В этой группе больных интенсифицированная терапия с последующей ЛТ приводит к улучшению ВЧНЛ, а также ОВ.

Способность ПЭТ/КТ определять метаболическую активность резидуальной опухоли была использована для оценки активности опухоли после химиотерапевтического этапа с целью принятия решения о проведении

консолидирующей ЛТ. Исследование HD15 GHSG показало, что интенсивные программы лечения у больных кЛХ позволяют значительно сократить объем консолидирующей ЛТ и во многих случаях отказаться от ее проведения при негативных результатах ПЭТ/КТ и небольших (менее 2,5 см) размерах резидуальной опухоли после окончания химиотерапевтического этапа (**рис. 29**). ЛТ проведена только у больных с частичной ремиссией при ПЭТ-положительных результатах (PET-positive PR). ВБП оказалась выше и аналогичной у больных с ПР по критериям Cotswald и у больных с ЧР и негативными результатами ПЭТ.

Возможность отказа от консолидирующей ЛТ была показана только для больных, получивших интенсивные программы BEACOPP, но отказ от консолидирующей ЛТ при лечении по программе ABVD преждевременен – убедительные результаты рандомизированных исследований не представлены.

Высокое позитивное прогностическое значение ПЭТ-2 было показано для больных, получающих лечение по программе ABVD, однако интенсивная программа BEACOPP-эскалированный нивелировала позитивное прогностическое значение ПЭТ-2. В протоколе HD18 GHSG больные с распространенными стадиями ЛХ и позитивными результатами ПЭТ-2 продолжали получать интенсивную терапию BEACOPP-эскалированный до 6–8 циклов. Пятилетняя ОВ в этой крайне неблагоприятной группе больных превысила ожидания исследователей и достигла 89,7%, что значительно выше 62–67% в исследованиях A. Gallamini, SWOG, GALGB, RATHL у больных, начавших лечение по программе ABVD и продолживших лечение эскалированными циклами BEACOPP при позитивных результатах ПЭТ-2. Пятилетняя ОВ больных с распространенными стадиями кЛХ и ПЭТ-2 позитивными результатами, получивших 6–8

Рисунок 28 а. Схема выбора интенсивных программ терапии для больных с распространенными стадиями КЛХ моложе 50 лет, выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании

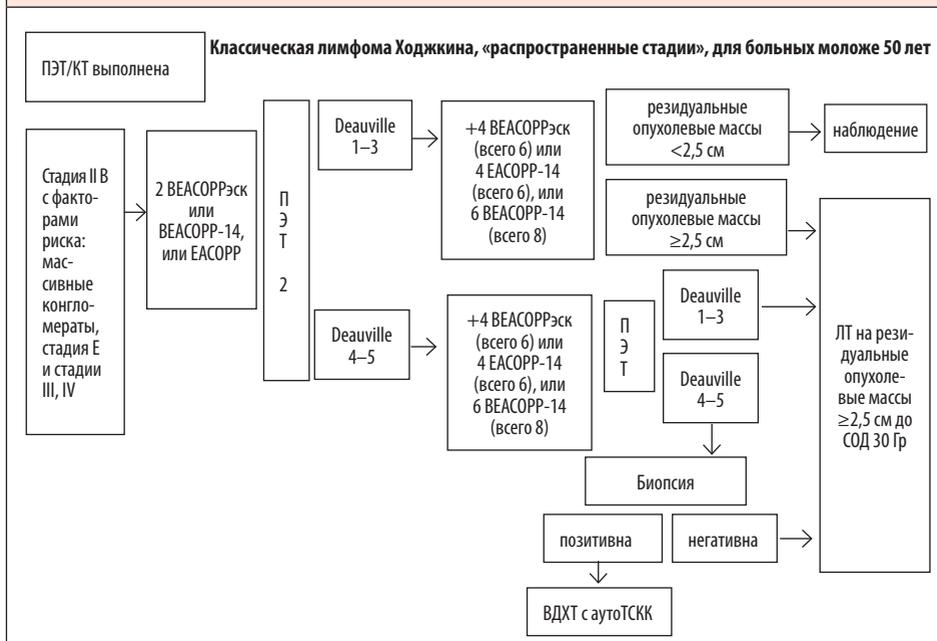
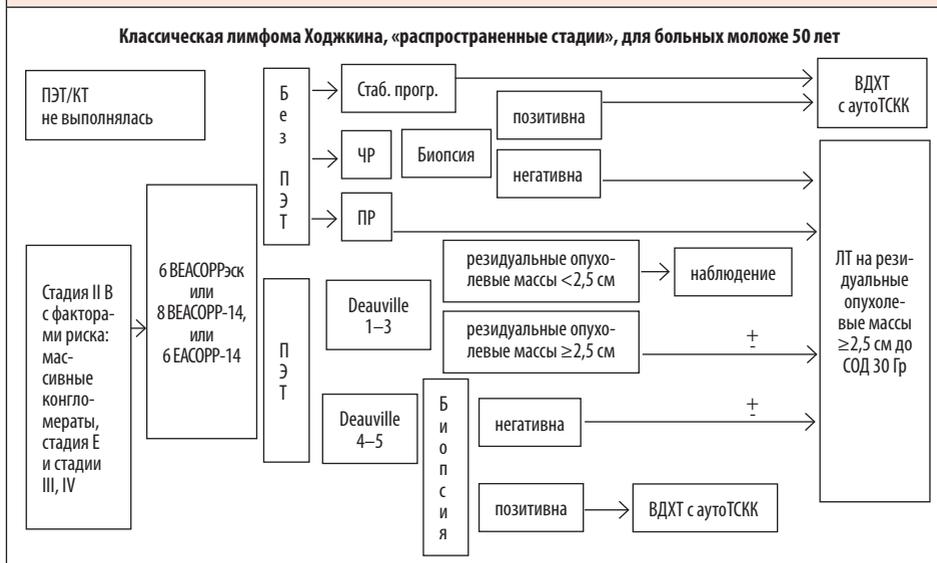


Рисунок 28 б. Схема выбора терапии для больных с распространенными стадиями КЛХ, не выполнявших ПЭТ/КТ при стадировании. Выбор интенсивной программы



интенсивных циклов BEACOPP в исследовании HD18 GHSG, не отличалась от выживаемости во всей группе больных и составила 96,4%.

У пациентов с резидуальной опухолью и полным метаболическим ответом по результатам ПЭТ/КТ после окончания химиотерапевтического этапа отказ от ЛТ возможен только после интенсивных программ ХТ BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 при размерах остаточной опухоли 2,5 см и менее.

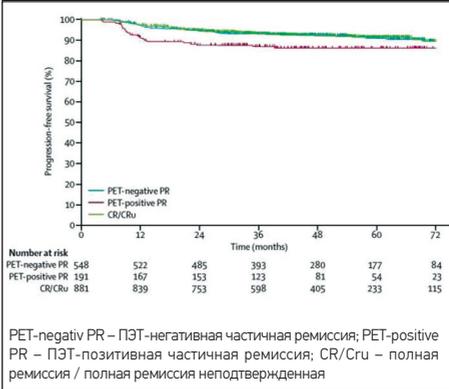
Алгоритм выбора интенсивных программ терапии для больных с распространенными стадиями НЛХ в зависимости от возможности выполнения ПЭТ на различных этапах представлен на рисунках 28 а и б.

Возможность деэскалации терапии по результатам ПЭТ-2 в группе больных с распространенными стадиями НЛХ также изучается, в т. ч. и в рамках протокола HD18 GHSG, результаты которого докладывались на международных конференциях и опубликованы online.

Схемы BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 наряду с большей эффективностью характеризуются большей, чем схема ABVD, непосредственной токсичностью. С целью уменьшения проявлений синдрома лизиса опухоли у больных этой группы с выраженными симптомами интоксикации и общим статусом 2 и более по шкале ECOG лечение следует начинать с префазы – 1 введения винкоалкалоидов (винбластин) или циклофосфана в монорежиме или в сочетании со стероидными гормонами в течение 1–3 дней (при отсутствии противопоказаний), интервал до начала плановой терапии – 10–14 дней в зависимости от показателей клинического анализа крови.

Терапия соматически ослабленных больных должна обсуждаться индивидуально. Для

Рисунок 29. Эффективность интенсивных программ 6 циклов BEACOPP-эскалированный, 8 циклов BEACOPP-эскалированный и 8 циклов BEACOPP-14, консолидирующая ЛТ в которых проводилась в соответствии с результатами ПЭТ после окончания химиотерапевтического этапа (адаптировано из [74])



больных с серьезной сердечно-сосудистой патологией предпочтительнее выбирать схемы, не содержащие антрациклины.

Поддерживающая терапия

В настоящее время поддерживающая терапия после первой линии у больных НЛХ не применяется.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

Прогноз при НЛХЛП в целом благоприятный, особенно при локализованных стадиях. Заболевание характеризуется индолентным течением с поздними рецидивами.

Тактика «наблюдай и жди» или хирургическое удаление одиночного лимфатического узла при I стадии НЛХЛП, принятая в детской практике, у взрослых больных себя не оправдала и не используется в настоящее время.

В связи с интенсивной экспрессией опухолевыми клетками CD20 рецепторов, а также

благодаря результатам ряда клинических исследований, которые показали эффективность ритуксимаба при лечении НЛХЛП, существует выраженная тенденция добавлять ритуксимаб к стандартной терапии первой линии.

До последнего времени стандартом лечения больных с I-IIA стадиями (без массивного опухолевого поражения) была ЛТ. ЛТ больным НЛХЛП проводится на зоны исходно пораженных лимфатических узлов, определяемых по данным ПЭТ, с отступами 2–5 см, СОД 30 Гр. При невозможности выполнения ПЭТ до начала лечения объем ЛТ определяется по данным исходных УЗИ, КТ.

У больных с I-II стадиями при наличии В-симптомов, локализованном массивном опухолевом поражении, а также при III-IV стадиях заболевания предпочтение отдавалось ХТ по схеме АВВД ± ритуксимаб в сочетании с ЛТ или без нее. Существовавшая до последнего времени практика лечения НЛХЛП по тем же принципам, что и при лечении кЛХ (в основном по схеме АВВД),

в последнее время подвергается сомнению, т. к. для этих стадий было показано преимущество сочетания ритуксимаба с алкилирующими препаратами (**рис. 30**).

Лечение при распространенных стадиях рекомендуется проводить по схемам R-CHOP, R-CVP, что снижает риск рецидива и трансформации в крупноклеточную В-клеточную лимфому.

Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков

При выполнении любой современной программы терапии успех лечения больных ЛХ во многом определяется тщательностью обследования и выполнения выбранной программы. Безосновательное сокращение выбранного объема лечения на 1/3 и увеличение интервалов между циклами хотя бы однократно на 4 нед. (а перед началом ЛТ – до 8 нед.) приводят к значительному снижению как ВБП, так и ОВ (рис. 31).

Лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения

Рисунок 30. Преимущество схемы R-CHOP перед другими схемами иммунохимиотерапии при НЛХЛП (адаптировано из статьи Michelle A. Fanale^{1*}, Chan Yoon Cheah^{1,2,3*}, Amy Rich⁴, Encouraging activity for R-CHOP in Advanced Stage Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. Blood First Edition Paper, prepublished online May 18, 2017; DOI 10.1182/blood-2017-02-766121

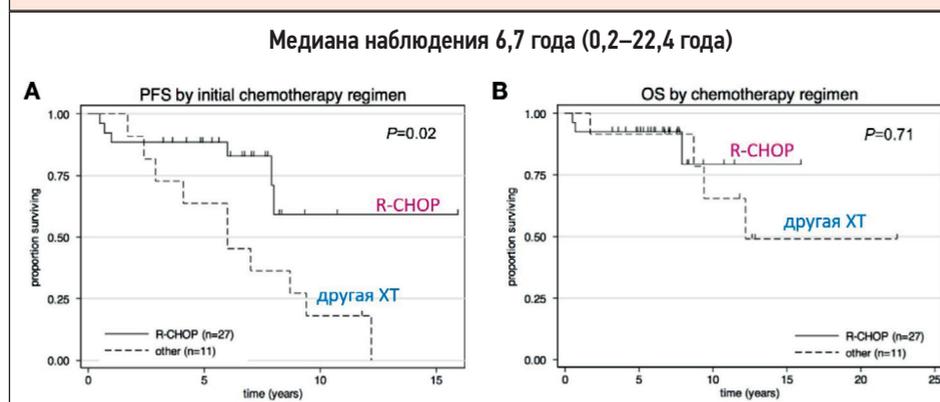
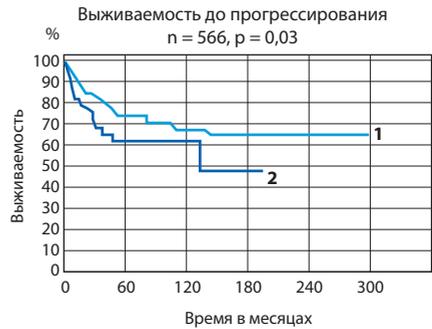
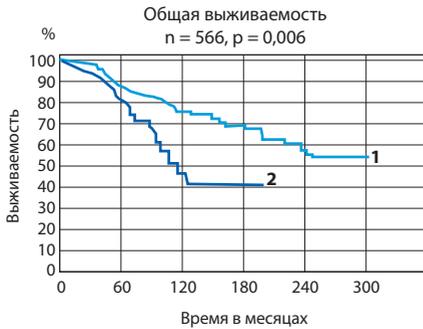
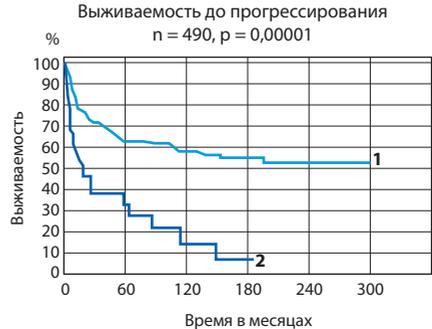
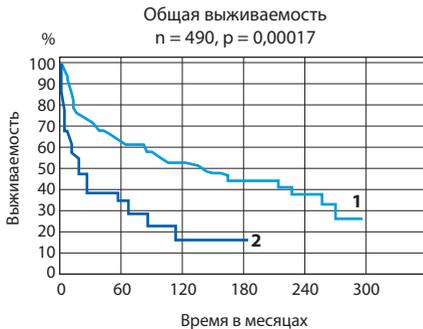


Рисунок 31. Влияние нарушения режима лечения на эффективность терапии у больных КЛХ [94]

Удлинение интервалов между циклами химиотерапии более чем на 4 недели



Сокращение суммарной курсовой дозы химиотерапии за весь химиотерапевтический этап на 1/3



1 – нарушения режима не было 2 – нарушение режима

химиопрепаратов уровень нейтрофилов $>1\ 000/\text{мм}^3$, тромбоцитов $>100\ 000/\text{мм}^3$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.

Если необходимый уровень нейтрофилов не достигается к плановому дню введения химиопрепаратов (15-й день от начала предыдущего цикла), введение колониестимулирующих факторов продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $>1\ 000/\text{мм}^3$ при ежедневном контроле анализов крови, далее исследование крови

повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

В том случае, если показатели крови восстанавливаются в течение следующих 14 дней, следующий цикл проводится в полных дозах.

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 винкристина, блеомицина и преднизолона).

Если к плановому дню введения химиопрепаратов необходимый уровень тромбоцитов не достигается, в дальнейшем исследование крови повторяется на 3-й, 7-й, 10-й и 14-й дни, и лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров. Если показатели крови восстанавливаются в течение дополнительных 14 дней, цикл проводится в полных дозах. В случае если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, в следующем цикле производится редукция доз по той же схеме, что и при длительной нейтропении.

Вторая линия терапии

Лечение рецидивов и резистентных форм классической лимфомы Ходжкина

При использовании современных программ лечения кЛХ рецидивы возникают у 10–30% больных в зависимости от исходной стадии заболевания, прогностических признаков и характера терапии первой линии. Из общего числа рецидивов большая часть возникает в 1-й год после окончания лечения (ранние рецидивы), еще 20–25% – в течение 2-го года, остальные рецидивы возникают позже без какой-либо закономерности.

Легче поддаются повторному лечению рецидивы ЛХ, возникшие после многолетних ремиссий. Частота повторных ПР в группе больных с поздними рецидивами достигает 75%, а 10-летнее безрецидивное течение в группе с повторной ПР – 45%, однако длительная ОВ почти вдвое ниже из-за вторичных миелоидных лейкозов, других опухолей и иных осложнений, связанных с повторным лечением.

Больные ЛХ с рецидивами после полиХТ или комбинированного лечения по срокам возникновения рецидива, характеру его течения

и ответу на повторное лечение разделяются на 3 группы:

1. Больные с прогрессированием заболевания, не достигшие ПР после первой программы лечения, или с ПР менее 3 мес. после окончания лечения.
2. Больные, у которых ПР сохранялась более 3 мес., но менее 1 года – ранние рецидивы.
3. Больные, у которых ПР сохранялась более 1 года – поздние рецидивы.

Медиана выживаемости после рецидива составляет в этих группах 1,3, 2,6 и 4,3 года соответственно. При использовании ХТ первой линии, в т. ч. программы BEACOPP после программы ABVD, повторные ПР достигаются лишь у 10–15% больных первых двух групп. При проведении терапии по стандартным программам второй линии (схемы CEP, B-CAV, CEVD, Dexa-BEAM и др.) пережить 20-летний рубеж при первой ремиссии продолжительностью менее 1 года могут лишь 11% больных и 24% больных с ремиссией, длившейся более 1 года.

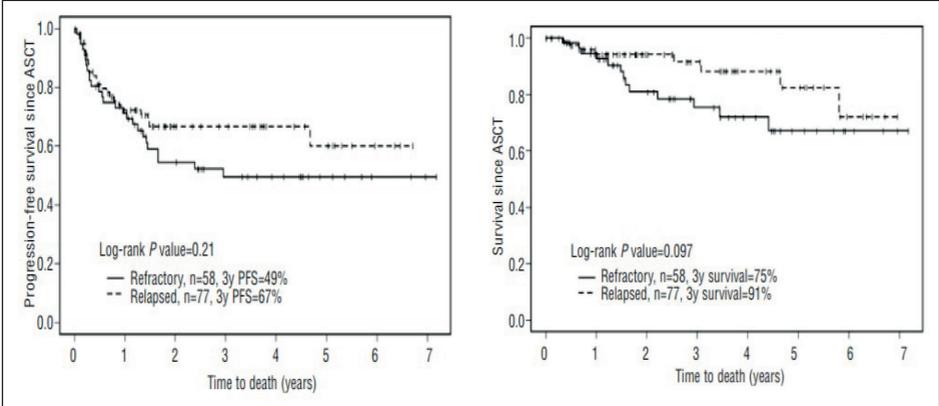
Применение всех интенсивных схем первой линии в рецидиве кЛХ также малоэффективно, как и схем второй линии.

Исключение составляет небольшое число больных из группы низкого риска (ранние стадии без неблагоприятных прогностических признаков), получивших только 2 цикла полиХТ по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, у которых проведение 6 циклов по схеме BEACOPP-эскалированный столь же эффективно, как ВДХТ.

Обследование больных перед началом второй линии терапии проводится по той же схеме, что и при первичном лечении.

В эру иммунохимиотерапии иммуноморфологическая верификация рецидива становится обязательной – только иммунофенотипическая характеристика заболевания позволяет подобрать таргетную

Рисунок 32. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость у больных с рецидивом и резистентным течением ЛХ после проведения ВДХТ (адаптировано из [36])



терапию и иммунотерапию в каждом случае.

Прогресс в лечении рецидивов был достигнут после введения в широкую клиническую практику ВДХТ с аутоТСКК, которая вдвое увеличила как ВБП, так и ОВ (рис. 32).

Методом выбора для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним

рецидивом является ВДХТ с аутоТСКК. Этот метод лечения может быть использован и для больных с первым поздним рецидивом и с большой массой опухоли или со вторым поздним рецидивом, если на предшествующих этапах лечения **не проводился** большой объем ЛТ (не облучались поясничный отдел позвоночника и кости таза) и/или ХТ, препятствующей сбору гемопоэтических стволовых клеток.

ВДХТ с аутоТСКК состоит из трех этапов (рис. 33).

Рисунок 33. Схема проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови

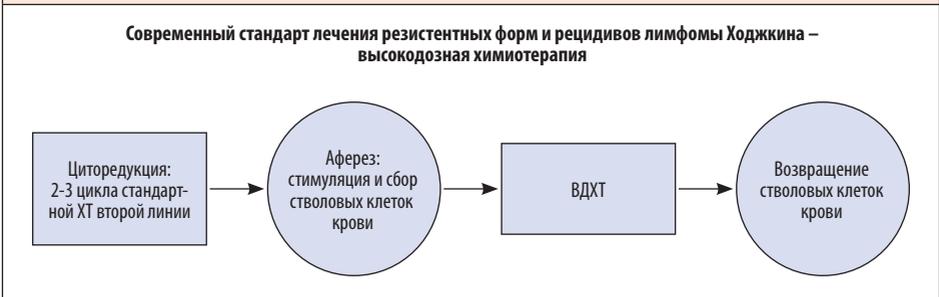
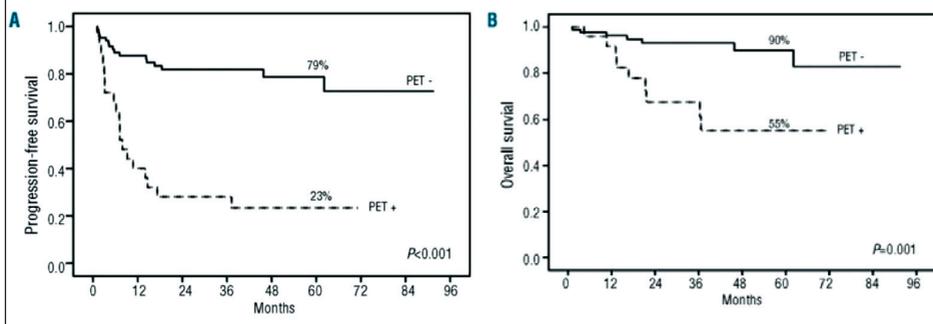


Рисунок 34. Прогностическое значение ПЭТ перед высокодозным этапом (адаптировано из [87])



На первом этапе с целью определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом ВДХТ обязательно проводится циторедуктивная (индукционная) терапия по одной из схем второй линии (терапия «спасения»), не включающих алкилирующие препараты, активно подавляющие гемопоэз (алкеран, прокарбазин, нитрозосодержащие препараты). Преимущественно это схемы DNAP, IGEV, ICE, возможно использование других альтернативных схем.

Если в результате проведенной индукционной терапии достигнута ЧР или ПР (длительностью не менее 4 нед.), проводится аферез – стимуляция и сбор стволовых клеток крови. Важное прогностическое значение для эффекта ВДХТ с аутоТСКК имеют негативные результаты ПЭТ перед высокодозным этапом. Как ВБП, так и ОВ значительно лучше у больных с полным метаболическим ответом после циторедуктивного этапа (рис. 34).

После достижения циторедукции (ПР или ЧР) проводится третий, собственно высокодозный этап – ВДХТ, чаще всего по схеме BEAM, целью которой является консолидация достигнутого на циторедуктивном этапе эффекта. Через 24–48 ч больному возвращаются собранные на этапе афереза

стволовые клетки, которые обеспечивают быстрое восстановление кроветворения – в течение 10–14 дней. Следует подчеркнуть, что вся процедура стимуляции и сбора стволовых гемопоэтических клеток и их возвращение больному – не лечебная процедура, она направлена исключительно на быстрое восстановление гемопоэза, т. е. является сопроводительной терапией. Поэтому более точно этот метод лечения следует называть «высокодозная химиотерапия под защитой аутологичных стволовых гемопоэтических клеток».

Противопоказаниями для высокодозного этапа являются: отсутствие стойкой (менее 4–6 нед.) ПР или ЧР, статус ECOG–2 и более, снижение сердечного выброса – до 40% и ниже, наличие функциональной легочной недостаточности, неконтролируемая инфекция, недостаточный сбор стволовых клеток, неконтролируемая коморбидность. Многочисленные предшествующие линии терапии ухудшают переносимость и снижают эффективность высокодозного этапа, даже если на этапе циторедукции достигнута ПР или ЧР.

Индукционная терапия по любым схемам второй линии проводится в обычных химиотерапевтических или гематологических

отделениях, но высокодозный этап может проводиться только в специализированных отделениях, имеющих соответственно обученный медицинский персонал и оборудование.

Эти программы лечения позволили почти вдвое увеличить число ПР – до 60–80%, 3-летнюю ВБП – до 40–60% при сравнении с группой больных, продолживших лечение без высокодозной консолидации. Однако различия в 5-летней ОВ менее значимы, т. к. многие больные после неудачи лечения по программам второй линии получают ВДХТ при втором или последующем рецидивах.

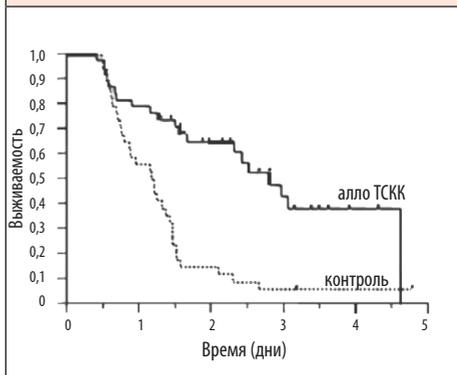
При лечении повторных рецидивов, в зависимости от времени их возникновения и предшествующей терапии, а также у больных, которым ВДХТ не показана, могут использоваться схемы разных поколений как первой, так и второй линии. Однако каждый следующий рецидив снижает шансы больного на долговременную выживаемость – 10-летний рубеж переживают менее 10% больных с четвертым рецидивом КЛХ.

Таргетная терапия и иммунотерапия у больных с рецидивами/рефрактерностью классической лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии

ВДХТ с аутоТСКК является методом выбора лечения для больных КЛХ с химиочувствительным рецидивом или рефрактерных к ХТ первой линии форм болезни. Однако после ВДХТ с аутоТСКК рецидивы наступают у 40–50% пациентов с химиочувствительным рецидивом и у $\frac{3}{4}$ больных при рефрактерных формах. Прогноз у больных КЛХ с рецидивом после ВДХТ с аутоТСКК крайне неблагоприятный: 5-летняя ОВ не превышает 15%, если используются различные схемы стандартной ХТ второй линии.

Перспективным методом лечения рецидивов после ВДХТ с аутоТСКК оказалась

Рисунок 35. Общая выживаемость больных КЛХ после аллогенной трансплантации в сравнении с контрольной группой: 5-летняя выживаемость больных, получивших аллогенную трансплантацию, 65% против 5% в группе больных со стандартной ХТ (адаптировано из [78])



аллогенная (донорская) трансплантация стволовых кроветворных клеток (аллоТСКК), которая начала применяться с начала 1980-х гг. (рис. 35). Метод основан на иммунологической реакции «трансплантат против лимфомы», которая протекает параллельно с реакцией «трансплантат против хозяина» и предполагает, что здоровая иммунная система донора будет работать против опухоли пациента. Противоопухолевый эффект от реакции «трансплантат против лимфомы» реализуется только при минимальной остаточной массе опухоли. Поэтому так же как и для ВДХТ с аутоТСКК, для успеха аллогенной трансплантации необходим этап циторедукции, выявляющий химиочувствительность опухоли, а оптимальным результатом на этапе циторедукции является достижение полной ремиссии.

Применение новых режимов кондиционирования со сниженными дозами химиопрепаратов (RIC-режимы) при аллогенных трансплантациях, а также новых схем

профилактики «трансплантат против хозяина» позволило значительно снизить летальность, связанную с терапией, и повысить безопасность лечения.

В соответствии с рекомендациями Европейской группы трансплантации костного мозга (EBMTG) Международного регистра трансплантаций костного мозга (IBMTR) больные кЛХ с химиочувствительным рецидивом после ВДХТ с аутоТСКК и хорошим общесоматическим статусом должны рассматриваться как кандидаты для аллоТСКК. С этими пациентами следует обсуждать возможность проведения такой терапии и поиска донора. С появлением новых лекарственных препаратов с биологическими механизмами действия на опухоль время и место проведения аллогенной трансплантации могут меняться. ВДХТ и аллогенная трансплантация решили проблему лечения рецидивов для многих больных кЛХ. Однако остается достаточно большая группа больных, не кандидатов для ВДХТ с аутоТСКК или аллогенной трансплантации, и больные, у которых рецидив возник после трансплантации. Решению проблемы лечения рецидивов ЛХ после ВДХТ способствовали успехи молекулярной биологии в понимании патогенеза кЛХ, которые выявили новые возможности терапии рецидивов. Использование моноклонального антитела CD30 в монорежиме при лечении кЛХ по аналогии с ритуксимабом (анти CD20) не имело успеха. В начале 2000-х гг. был открыт новый высокоэффективный противоопухолевый препарат монометил ауристатин Е (ММАЕ), однако крайне высокая токсичность явилась препятствием для его непосредственного клинического применения. Успешной оказалась идея использовать CD30 моноклональное антитело – специфичный маркер опухолевых клеток Б-Р-Ш – в качестве транспортного средства для доставки ММАЕ непосредственно в опухолевую клетку.

Реализация этой идеи привела к созданию нового таргетного препарата брентуксимаба ведотина, который продемонстрировал свою высокую эффективность.

Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат, в котором к антителу CD30 посредством линкера присоединен монометил ауристатин Е. Механизм действия брентуксимаба ведотина следующий (**рис. 36**): конъюгат доставляет цитотоксический агент ММАЕ к клеткам-мишеням, антитело CD30 связывается с CD30-рецептором на поверхности клеток Б-Р-Ш. В результате взаимодействия антитела CD30 с CD30-рецептором конъюгат поступает в клетку и перемещается к лизосомам. В лизосоме ММАЕ высвобождается вследствие разрушения линкера. В клетке ММАЕ ингибирует полимеризацию тубулина, чем блокирует переход клетки из фазы G2 в фазу М клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на этом этапе вызывает апоптоз опухолевой клетки. Запущенный брентуксимабом ведотином целый каскад опосредованных/вторичных эффектов усиливает противоопухолевый эффект.

В группе больных с рецидивами кЛХ после ВДХТ с аутоТСКК и больных с резистентным или рецидивирующим течением при применении брентуксимаба ведотина в монорежиме общий ответ был получен у 75% больных, частота ПР достигла 37%. При медиане наблюдения 35,1 мес. 5-летняя ОВ во всей группе больных составила 41%, медиана ОВ – 40,5 мес. против 15 мес. по предшествующим литературным данным, а в группе с ПР медиана не достигнута.

По результатам этого исследования брентуксимаб ведотин был зарегистрирован в США, Европе и России для лечения в монорежиме больных кЛХ с рецидивом/рефрактерностью после ВДХТ с аутоТСКК, или после 2-х и более линий предшествующей терапии в тех случаях, когда ВДХТ с аутоТСКК не

рассматривается как вариант терапии. Для назначения препарата экспрессия антигена CD 30 должна быть определена при первичной диагностике или при рецидиве. При подтверждении чувствительности опухоли проводится как минимум 8, но не более 16 циклов (введений) терапии. Длительность терапии может составить приблизительно 1 год с осуществлением контроля в процессе лечения каждые 4 цикла. После окончания лечения контроль осуществляется в стандартном режиме. При изменении клинической ситуации в процессе лечения брентуксимабом (достижение полного или стойкого частичного противоопухолевого ответа) возможно выполнение аутологичной или аллогенной ТСКК. Полученные результаты инициировали целый каскад исследований по поиску

возможности улучшения результатов терапии кЛХ как при рецидивах, в т. ч. при подготовке к ВДХТ с аутоТСКК и аллоТСКК, так и в первой линии терапии. Большинство исследований продолжаются, опубликованы только предварительные результаты. Так как целый ряд исследований показал значительно более высокую противоопухолевую эффективность сочетания стандартных циторедуктивных схем ХТ с брентуксимабом, в рекомендациях NCCN (1.2018) для больных – кандидатов на ВДХТ с аутоТСКК отражена возможность применения брентуксимаба ведотина в сочетании с другой цитостатической терапией, преимущественно на этапе циторедукции перед ВДХТ с аутоТСКК – 1 введение в стандартной дозе в день 0 каждого цикла со схемами:

Рисунок 36. Первичный механизм действия и опосредованные/вторичные эффекты брентуксимаба ведотина (адаптировано из [95])

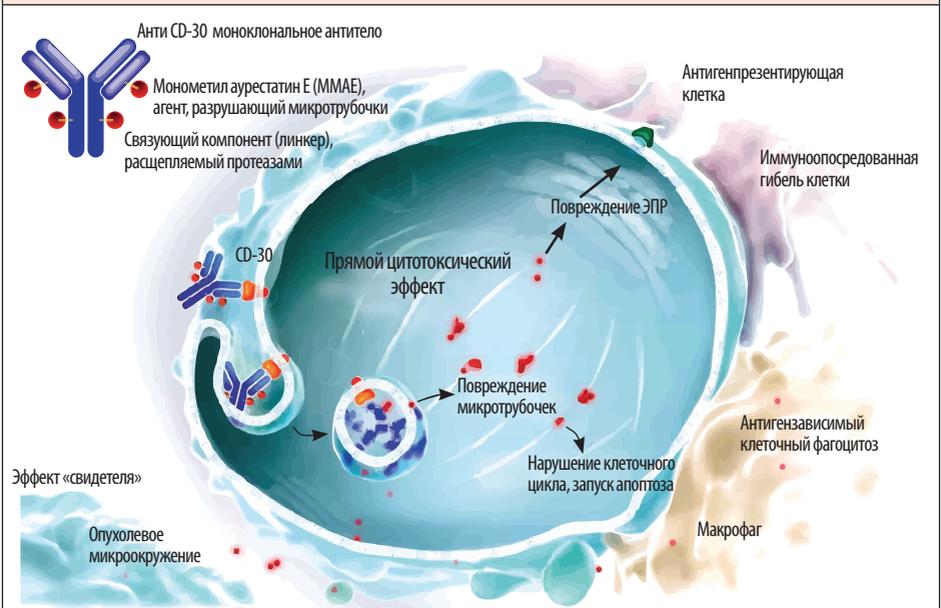
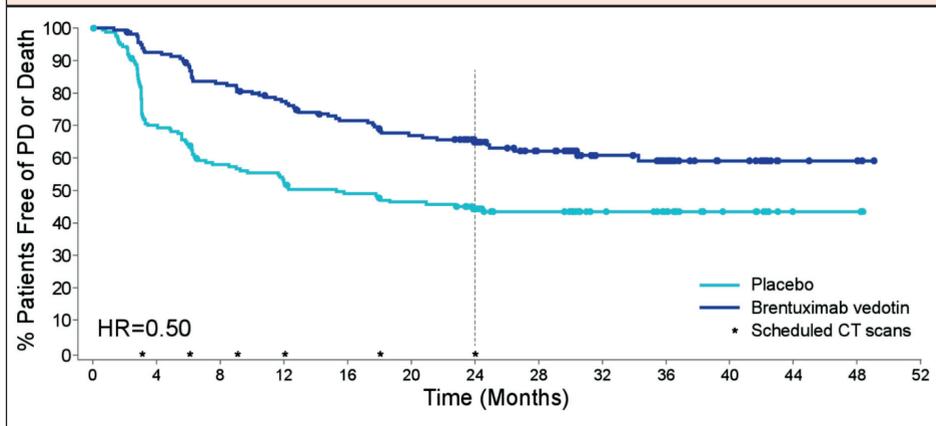


Рисунок 37. Выживаемость без прогрессирования у больных кЛХ с высоким риском рецидива после проведения ВДХТ с последующей аутоТСКК, получавших брентуксимаб ведотин, в сравнении с плацебо, мультивариантный анализ в зависимости от факторов риска (цитируется по [81])



- DHAP (дексаметазон / цисплатин / высокие дозы цитарабина);
- ESHAP (этопозид / метилпреднизолон / высокие дозы цитарабина / цисплатина);
- ICE (ифосфамид/карбоплатин/этопозид);
- бендамустин.

Проблема рецидивов после ВДХТ с аутоТСКК по-прежнему остается актуальной. Проведенный ранее анализ частоты рецидивов показал, что 90% рецидивов возникают в течение первых 2-х лет, причем в течение 1-го года реализуется 75% рецидивов. Течение кЛХ у больных с прогрессированием после ВДХТ с аутоТСКК приобретает характер хронического, стандартные программы лечения у этой категории больных малоэффективны, и большинство больных погибает от прогрессирования заболевания. Поэтому следующим шагом стало изучение возможности использования брентуксимаба у больных кЛХ в стандартном монорежиме после ВДХТ с аутоТСКК с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь

(консолидирующая терапия). Проведенное с этой целью рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование AETHERA показало целесообразность такого подхода: 2-летняя ВВП в группе пациентов, получавших брентуксимаб, оказалась статистически значимо выше и составила 63% против 51% в группе получавших плацебо (**рис. 37**). Однако самое большое значение консолидирующая терапия брентуксимабом имела у больных с высоким риском рецидива после ВДХТ, причем значение ее возрастало с увеличением числа факторов риска.

После публикации результатов исследования AETHERA брентуксимаб ведотин был зарегистрирован FDA в августе 2015 г. и в августе 2016 г. в России в качестве препарата для консолидации ремиссии после ВДХТ с аутоТСКК у пациентов с кЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутоТСКК: резистентность к первой линии терапии, рецидив или прогрессирование лимфомы в течение

12 мес. после окончания первой линии терапии, наличие экстранодального поражения. Применение брентуксимаба ведотина следует начинать после восстановления от аутоТСКК, на основании клинической оценки. Таким пациентам показано лечение брентуксимабом ведотином в монорежиме до 16 курсов в качестве консолидирующей терапии с осуществлением контроля каждые 4 цикла (введения).

Повторная терапия брентуксимабом ведотином после успешного предшествующего лечения препаратом оказалась также высокоэффективной (**рис. 38**).

В конце 2017 г. были представлены результаты исследования ESHELON-1, показавшего статистически значимое преимущество замены блеомицина на брентуксимаб ведотин в схеме A+AVD перед классическим «золотым стандартом» – ABVD при лечении распространенных стадий кЛХ: 2-летняя выживаемость составила 82% против 77% (**рис. 39**). Этот метод зарегистрирован для лечения распространенных стадий ЛХ только FDA,

но пока не включен ни в одну из рекомендательных систем (NCCN 2018, ESMO, российские рекомендации).

Модификация схемы BEACOPP-эскалированный с заменой блеомицина и винкристина на брентуксимаб ведотин в исследовании 2-й фазы показала высокую эффективность, сопоставимую с эффективностью схемы BEACOPP-эскалированный, но существенно более низкую токсичность этого варианта BEACOPP – схемы BrECADD.

Брентуксимаб ведотин выявил новые возможности в лечении рецидивов кЛХ, но не решил проблему больных, не достигших полной ремиссии, – медиана ВБП по-прежнему составляет менее года.

Основой для принципиально нового подхода к лечению кЛХ стали достижения в изучении механизма уклонения спонтанно возникающих опухолевых клеток от контроля иммунной системы. Создание антител анти-PD1 (ниволумаб, пембролизумаб), блокирующих сигнал к апоптотической гибели, который опухолевая клетка передает

Рисунок 38. Активность новых препаратов при лечении рецидивов и рефрактерных форм ЛХ (адаптировано из [82])

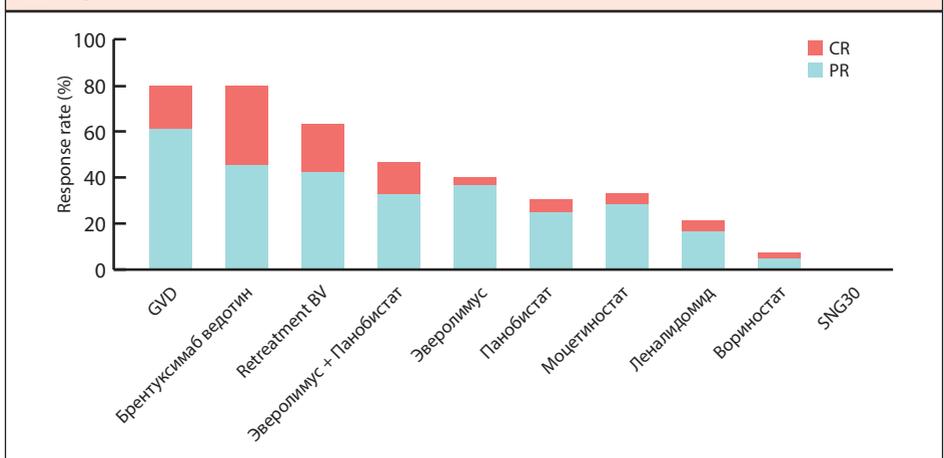
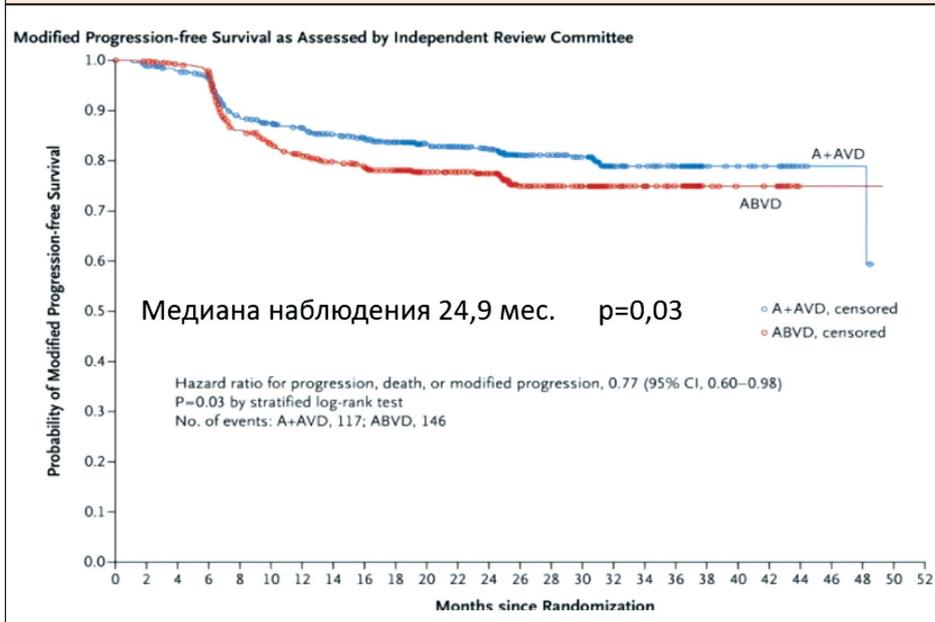


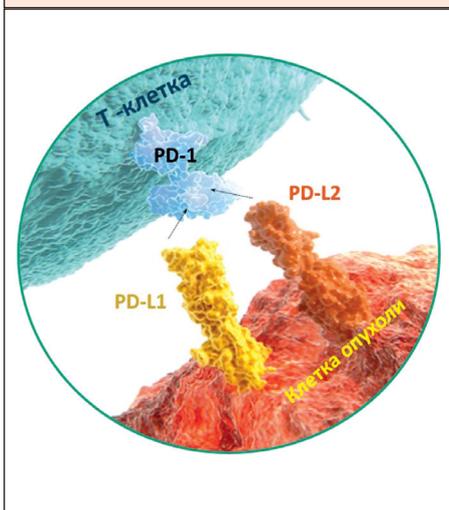
Рисунок 39. Выживаемость без прогрессирования больных с распространенными стадиями кЛХ в исследовании ESHELON-1 – преимущество замены блеомицина на брентуксимаб ведотин (адаптировано из [83])



Т-лимфоцитам, и наличие универсальных генетических изменений в клетках Б-Р-Ш (рис. 7), приводящее к экспрессии лигандов PD-L1 и PD-L2 на поверхности клеток Б-Р-Ш для молекулы PD-1, открыли новые возможности лечения кЛХ.

Физиологическое значение рецептора PD-1 (programmed death – рецептор программированной смерти) заключается в ограничении активности цитотоксических Т-лимфоцитов с целью предотвращения их гиперактивации, которая может привести к развитию аутоиммунных реакций. Однако этот механизм участвует и в формировании феномена ускользания опухоли от иммунного контроля. При многих опухолях, в т. ч. и при кЛХ, обнаруживаются элементы включения пути PD-1 с целью инактивации опухолеспецифических Т-лимфоцитов, которую

Рисунок 40. Путь передачи опухолевой клеткой сигнала к апоптозу Т-лимфоциту



опухолевые клетки используют для того, чтобы избежать иммунного обнаружения и разрушения. Лиганды PD-L1 и PD-L2, связываясь с PD-1 рецепторами на поверхности Т-клеток, блокируют механизм распознавания и активность Т-клеток в отношении опухоли. В результате Т-клетки перестают распознавать и убивать опухолевые клетки (рис. 40).

Идея блокады взаимодействия PD-1 и PD-L1/2 легла в основу разработки нового

класса препаратов – блокаторов пути PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и стала широко использоваться в иммунотерапии опухолевых заболеваний, в т. ч. и при кЛХ (рис. 41). Оба препарата представляют собой моноклональное антитело подкласса IgG4. Ниволумаб является полностью человеческим моноклональным антителом IgG4, а пембролизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG4. Аминокислотные последовательности пембролизумаба и ниволумаба

Рисунок 41. Биологические эффекты блокады PD-1. Выраженная экспрессия PD-1 лигандов на клетках Ходжкина и Рид-Штернберга (HRS) вследствие амплификации (увеличения числа копий) локуса 9p24.1 или EBV инфекции. PD-L1 и PD-L2 передают сигнал через PD-1 рецептор, экспрессированный на интраопухолевых Т-клетках, который подавляет функцию Т-клеток, что приводит к неэффективному противоопухолевому иммунному ответу. Блокада PD-1 сигнала с помощью анти-PD-1 моноклонального антитела ниволумаб предотвращает угнетение функции и истощение Т-клеток (адаптировано из [84])

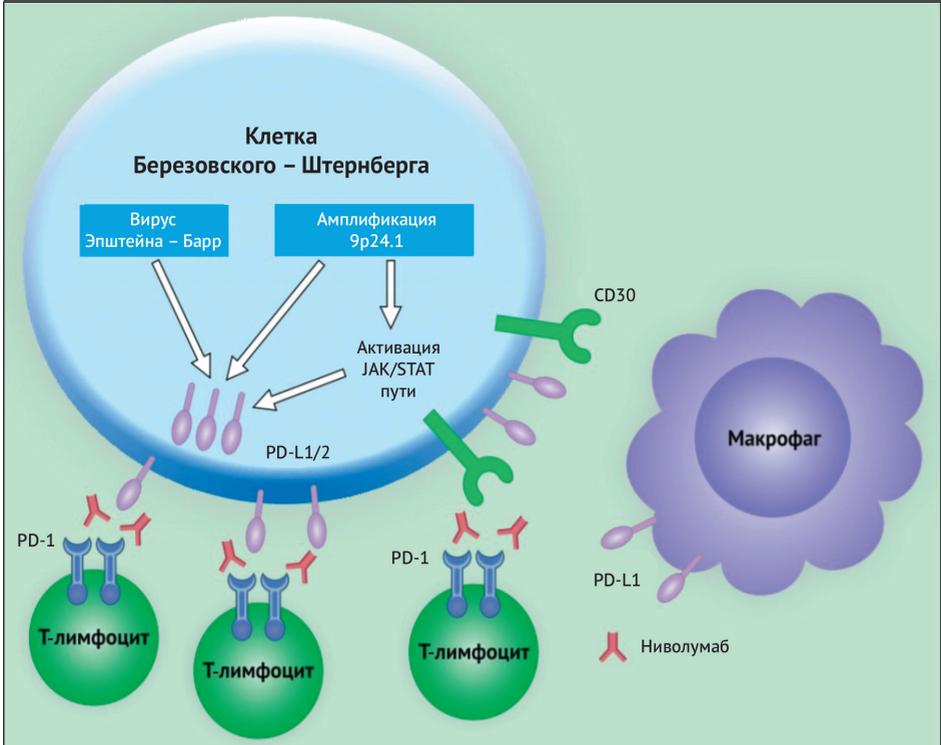
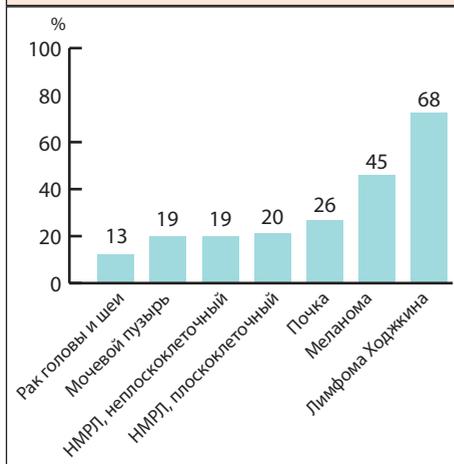


Рисунок 42. Частота ответа различных опухолей на терапию ниволумабом [85]



идентичны более чем на 80%, за исключением переменных фрагментов, непосредственно связывающих эпитопы рецепторов. Однако две молекулы по-разному ориентированы в пространстве при связывании с рецептором, а области связывания, хотя и перекрываются, но полностью не совпадают. В последние годы понимание этого механизма иммунного уклонения опухоли от контроля организма вместе с развитием технологии создания моноклональных антител, ингибирующих путь PD-1, привело к лавинообразному увеличению числа клинических исследований при многих типах опухолей. Характерной особенностью нового поколения иммуно-онкологических препаратов является то, что их действие направлено не на активацию иммунной системы, а на снятие торможения, которое опухоль оказывает на иммунную систему, и восстановление естественного иммунного ответа.

Клетки Б-Р-Ш отличаются от других опухолевых клеток тем, что генетические изменения – амплификация (увеличение числа

копий) локуса 9p24.1 – происходят в абсолютном большинстве клеток – у 99% больных, чем и объясняется более высокая по сравнению с другими опухолями эффективность блокаторов пути PD-1 при лечении КЛХ (рис. 42).

Два исследования второй фазы CheckMate 205 (ниволумаб) и KEYNOTE-087 (пембролизумаб) показали аналогично высокую эффективность блокаторов PD-1 у больных КЛХ с рецидивом после ВДХТ с аутоТСКК, в том числе и уже получивших брентуксимаб ведотин либо на этапе перед ВДХТ, либо в посттрансплантационном периоде, а также у больных, не кандидатов для ВДХТ с рецидивом после брентуксимаба ведотина. Общий ответ констатирован у 63,7% больных в исследовании CheckMate 205 и у 69% в исследовании KEYNOTE-087, а полные ремиссии – у 16% и 22,4% соответственно. Обратила на себя внимание длительность ответа в этой крайне неблагоприятной группе больных. В исследовании CheckMate 205 при медиане наблюдения 23 мес. медиана без прогрессирования составила 15 мес. во всей группе больных и не была достигнута у больных с полной ремиссией, но еще более впечатляющие результаты показала ОВ – к 12 мес. она составила 92%. В исследовании KEYNOTE-087 ОВ к 9 мес. составила 97,5%, а ВБП – 63,4%. Оба препарата зарегистрированы в США и Европе для лечения КЛХ, а в России – в июле и августе 2018 г.

Ниволумаб: у больных с рецидивом КЛХ после ВДХТ с аутоТСКК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина (или не кандидатов на аутоТСКК с рецидивом после брентуксимаба) или после 3 и более линий системной терапии, включающей аутоТСКК, возможно использование ниволумаба в монорежиме (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского использования ЛП-004026 от 30.07.2018).

Пембролизумаб: для лечения пациентов с рефрактерной КЛХ или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии рекомендуется использование пембролизумаба в монорежиме (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского использования ЛП-003972-010818 от 01.08.2018).

Лечение как ниволумабом, так и пембролизумабом проводится до подтверждения прогрессирования заболевания или до непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 мес.

В рамках клинических исследований проводится изучение различных комбинаций ингибиторов PD-1 со стандартными схемами ХТ, в т. ч. сочетание ниволумаба со схемой ABVD в первой линии с впечатляющим эффектом – из 63 больных проведение второй линии потребовалось лишь двум.

В настоящее время для лечения КЛХ активно исследуются другие новые терапевтические молекулы, антитела и иммунотоксины.

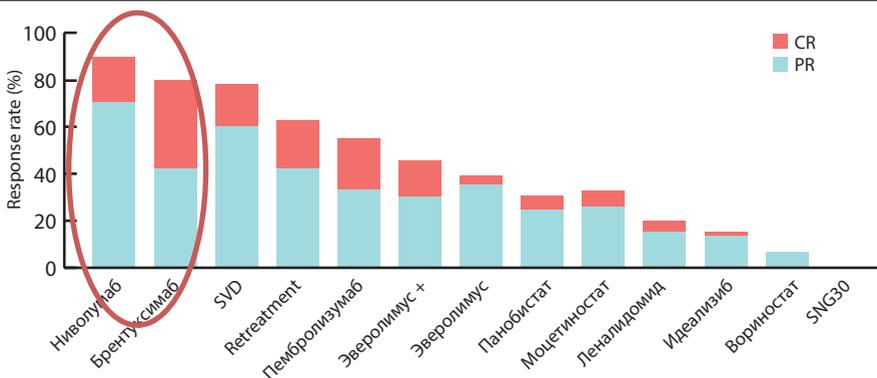
Однако наиболее эффективными оказались брентуксимаб и ниволумаб (**рис. 43**).

Попытка сочетать два наиболее эффективных при КЛХ иммунопрепарата с различными механизмами действия – брентуксимаб и ниволумаб в одной программе оказалась перспективной. У больных с рецидивом/резистентностью использование этого сочетания на этапе циторедукции перед ВДХТ с аутоТСКК показало высокую эффективность – общий эффект достиг 85%, ПР получены у 64% больных, причем у 53% – ПЭТ-негативные.

Однако пациенты с рецидивом заболевания или прогрессированием, которым может быть проведена терапия новыми препаратами, должны получать их только в рамках исследовательских программ.

У больных, не являющихся кандидатами на ВДХТ, а также с паллиативной целью возможно использование различных режимов, в т. ч. гемцитабин- и CCNU-содержащих, бендамустина в монорежиме и/или локальной ЛТ, что позволяет у части больных получить достаточно длительные ремиссии, удовлетворительное качество жизни и хорошие

Рисунок 43. Эффективность различных иммунных препаратов в монорежиме при лечении КЛХ (цитируется по: Batlevi CL and Younes A, Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013)



показатели длительной выживаемости. Выбор терапии для этих больных всегда индивидуален.

У больных с цитопенией с паллиативной целью возможно использование различных метрономных режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет у части больных достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

Лечение рецидивов нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием

Биопсия лимфатического узла при выявлении рецидива, особенно у больных с поражением костного мозга и лимфоидных органов ниже диафрагмы, является обязательной в связи с необходимостью исключения трансформации в В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами (THRLBCL).

Интенсивная экспрессия опухолевыми клетками CD20 рецепторов позволяет лечить локальные рецидивы монотерапией ритуксимабом у больных НЛХЛП без признаков трансформации.

При диссеминированных рецидивах показана терапия «спасения» по схемам, аналогичным лечению рецидивов при кЛХ, в сочетании с ритуксимабом и/или облучением зон поражения. В ряде случаев рекомендуется ВДХТ с аутоТСКК, преимущественно при повторных рецидивах.

В настоящее время нет данных, позволяющих определить преимущество какого-либо терапевтического подхода при лечении рецидивов НЛХЛП. Рекомендуется индивидуализированное лечение.

НАБЛЮДЕНИЕ

Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 2, 4 циклов полиХТ, после окончания химиотерапевтического этапа и

после завершения всей программы лечения. Результаты лечения должны оцениваться в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение для лимфом.

В случае достижения ПР регулярный осмотр и опрос пациента, исследование лабораторных данных, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов должны проводиться в течение 1-го года каждые 3 мес., 2-го года – каждые 6 мес., в дальнейшем – ежегодно.

Для пациентов, получивших облучение шейно-надключичных лимфатических коллекторов, ежегодно в течение 5 лет рекомендуется исследование функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) и при необходимости – консультация эндокринолога.

Для подтверждения полноты ремиссии при первом контрольном обследовании через 3 мес. после окончания лечения должна быть выполнена КТ всех зон исходного поражения с контрастированием и другие радиологические исследования, проводившиеся в процессе диагностики и лечения. Рекомендуется (но не обязательно) выполнение ПЭТ для подтверждения полноты ремиссии при остаточных опухолевых массах, превышающих в размере 2,5 см. В дальнейшем КТ рекомендуется выполнять только при подозрении на рецидив, а ПЭТ, как и при первичном обследовании, – только после подтверждения диагноза для определения объема поражения. Выполнение ПЭТ при наблюдении за больным не рекомендуется, т. к. частота выявления рецидива по результатам ПЭТ очень низкая, а частота ложноположительных результатов – высокая.

При каждом контрольном визите пациентов необходимо тщательно опрашивать на предмет выявления симптомов, свидетельствующих о поздней токсичности проведенного

лечения. Следует помнить, что риск развития кардиотоксичности остается высоким в течение 10 лет после ЛТ на область средостения, когда часто встречается ускоренное развитие коронарной патологии.

Рекомендуется регулярный скрининг для исключения второго онкологического заболевания (например, маммография для женщин, получивших ЛТ на средостение в возрасте до 30 лет).

В случае сокращения опухолевой массы менее чем на 75% от исходных размеров, определенных по сумме двух наибольших ее диаметров, стабилизации или прогрессирования заболевания необходимо провести полное рестадирование, а при сомнении в выраженности эффекта лечения – биопсию остаточной опухоли. Продолжить лечение следует в соответствии с результатами рестадирования и исследования биопсийного материала.

ПЭТ-исследование, проведенное после окончания терапии, позволяет обнаружить персистенцию опухолевой ткани, особенно если ПЭТ выполнялась и до начала лечения. В клинических исследованиях ПЭТ, выполненная после 2–3 циклов полиХТ, позволила выделить группу больных с плохим прогнозом. Однако стратификация пациентов на основании данных ПЭТ может применяться только в рамках протоколов клинических исследований и пока не может считаться стандартным подходом, за исключением интенсификации терапии у больных, начавших лечение по схеме ABVD, у которых результат ПЭТ-2 оказался положительным.

КЛАССИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Среди впервые заболевших ЛХ лиц старше 60 лет около 20%. Если в группе более

молодых больных за последние десятилетия удалось повысить эффективность лечения, то результаты терапии старшей возрастной группы остаются на прежнем уровне. Негативное влияние на эффективность лечения и длительность ОВ имеет не только пожилой возраст как независимый фактор, но и наличие целого комплекса других факторов. В этой возрастной группе преобладают больные с распространенными стадиями заболевания и В-симптомами. Кроме того, выраженная коморбидность, плохое состояние по шкале ECOG и частая некомплаентность не позволяют проводить адекватное лечение ЛХ.

Проведение любой терапии в полном объеме, применение не только интенсивных программ типа BEACOPP, но и «золотого стандарта» – схемы ABVD в этой группе больных связано с повышенным риском терапевтической летальности.

Все это создает дополнительные сложности при выборе терапии первой линии, а невозможность соблюдения адекватных расчетных доз и интервалов между циклами приводит к снижению относительной дозоинтенсивности и, соответственно, существенному укорочению как ОВ, так и ВБП.

Выбор программы лечения для больных старше 60 лет всегда представляет собой большие трудности и остается индивидуальным в значительно большей степени, чем у более молодых больных. Следует помнить, что контроль над ЛХ для этих больных имеет первостепенное значение, т. к. любые программы второй линии для них связаны с высоким риском или невозможны в силу возраста или высокой коморбидности. С другой стороны, учитывая прогнозируемую популяционную выживаемость людей старше 60 лет, выбор терапии должен проводиться с учетом переносимости и сохранения качества жизни.

Приемлемая по гематологической токсичности и эффективности программа ABVD – «золотой стандарт» обладает высоким риском развития легочной токсичности, вызванной блеомицином, частота которой в группе старше 60 лет составляет 24%, а связанная с ней летальность – 18%. Применение интенсивных программ в этой возрастной группе сопряжено с высоким риском летальности, ассоциированной с терапией: при использовании программы BEACOPP даже в базовых дозах летальность, связанная с терапией, достигает 21%, но исключение этопозида – программа VACOPP – снижает данный показатель до 12%, что все же является неприемлемым риском для больных ЛХ. Два проспективных исследования показали хорошее соотношение эффективности и токсичности режима VEREMB – летальность от токсичности терапии составляла лишь 3% и 7%.

Тем не менее при наличии распространенных стадий заболевания (IIB с факторами риска, III–IV стадии) и отсутствии абсолютных противопоказаний предпочтительнее проведение комбинированной химиолучевой терапии. Соматически сохраненные пациенты в возрастной группе старше 65 лет могут рассматриваться как кандидаты для назначения более интенсивных программ ХТ. Напротив, более молодые пациенты, но имеющие коморбидные ограничения, нуждаются в снижении потенциального риска токсических осложнений. Пациентам старше 65 лет при наличии легочной патологии нецелесообразно проводить более 2 циклов ХТ с блеомицином, для них следует обсуждать проведение программы без блеомицина, *например, IVDG или PVAG.*

Имеющаяся сердечная патология и/или риск развития кардиальных осложнений требуют проведения программ без антрациклиновых агентов, например, ChlVPP (хлорамбуцил,

винбластин, прокарбазин, преднизолон). Также следует минимизировать объем ЛТ на область средостения. *В случае сочетания кардиальной и легочной патологии возможно применение идарубицин-содержащей программы IVDG, в которой отсутствует блеомицин, а режим введения препаратов предполагает возможность наиболее оптимального контроля миелотоксичности.*

С целью снижения риска кардиотоксических осложнений применения доксорубицина возможна замена последнего на менее кардиотоксичные митоксантрон или идарубицин (из расчета: доксорубицин 50 мг/м² – митоксантрон или идарубицин 12 мг/м², доксорубицин 25 мг/м² – митоксантрон или идарубицин 5 мг/м²).

У пациентов с выраженной коморбидностью и при необходимости снижения риска миелотоксических осложнений возможно применение программ CHOP-21 и CVP, CVPP или COPP. В крайних случаях пациентам, имеющим серьезные противопоказания к назначению полиХТ, можно назначать метрономную терапию типа PEPC или моноХТ агентами, активными против ЛХ. Кратность назначения и курс в данном случае будут зависеть от эффективности и токсических осложнений. Применяются винбластин по 10 мг в/в 1 раз в 10 дней, монотерапия этопозидом по 50 мг/м² или эндоксаном по 50–150 мг перорально, курсами по 7–14 дней под контролем показателей общего анализа крови.

ЛТ в дозе 26–30 Гр назначается на оставшиеся очаги опухоли с консолидирующей целью и может иметь самостоятельное значение при I–II стадиях без дополнительных факторов риска и небольшом числе областей поражения. Однако применять ЛТ на лимфатические коллекторы брюшной полости и паховые области следует с учетом

коморбидности и риска повреждения паренхиматозных органов и кишечника.

Изучается возможность использования брентуксимаба ведотина и ингибиторов PD-1 у больных старшей возрастной группы.

ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

При выявлении любой ЛХ, как любой другой лимфомы, во время беременности на врача всегда ложится ответственность за две жизни – матери и будущего ребенка. Принимая решение о тактике ведения больной, выборе программы лечения и срока ее начала, врач всегда вынужден выбирать между опасностью для жизни матери и опасностью для жизни ребенка, которые исходят как от самого заболевания, так и от потенциальной токсичности, связанной с лечением. Первое сообщение об отсутствии влияния беременности на течение ЛХ относится к 1962 г., когда два крупных онкологических госпиталя Нью-Йорка проанализировали течение заболевания более чем у 300 женщин в зависимости от наличия беременности и ее сохранения. Этот анализ, проведенный в эру существования только паллиативного лечения и отсутствия терапии, направленной на излечение, показал, что наличие беременности не влияет на течение ЛХ. В начале 2000-х гг. анализ, проведенный в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, подтвердил эти данные (**рис. 44 а и б**).

Опухолевая интоксикация, глубокая анемия, результатом которой является кислородная недостаточность, столь же пагубны для плода, как и токсичность ряда химиопрепаратов. С другой стороны, родоразрешение ранее 34-й нед. беременности также связано с большей частотой осложнений у новорожденных. Поэтому врачу приходится

одновременно решать задачи адекватного лечения лимфомы и пролонгирования беременности до срока, максимально приближенного к нормальным срочным родам.

Схема принятия решения о тактике лечения ЛХ при выявлении заболевания во время беременности представлена на **рисунке 45**. При выявлении ЛХ во время беременности выжидательная тактика предпочтительна, но применима только при отсутствии непосредственной угрозы жизни матери, преимущественно в I триместре и на самых поздних сроках беременности.

Если выражены симптомы интоксикации, имеется синдром сдавления верхней полой вены или при наблюдении за больной появляется угроза прогрессирования ЛХ, следует начинать с моноХТ винбластином каждые 2–4 нед. для стабилизации болезни. У больных с симптомами ЛХ, резистентных к моноХТ винбластином, схемой выбора является схема ABVD. После родоразрешения проводят адекватный для конкретной клинической ситуации объем лечения, учитывающий уже полученную терапию.

Во всех случаях лечения лимфомы во время беременности следует избегать назначения антимиетаболитов.

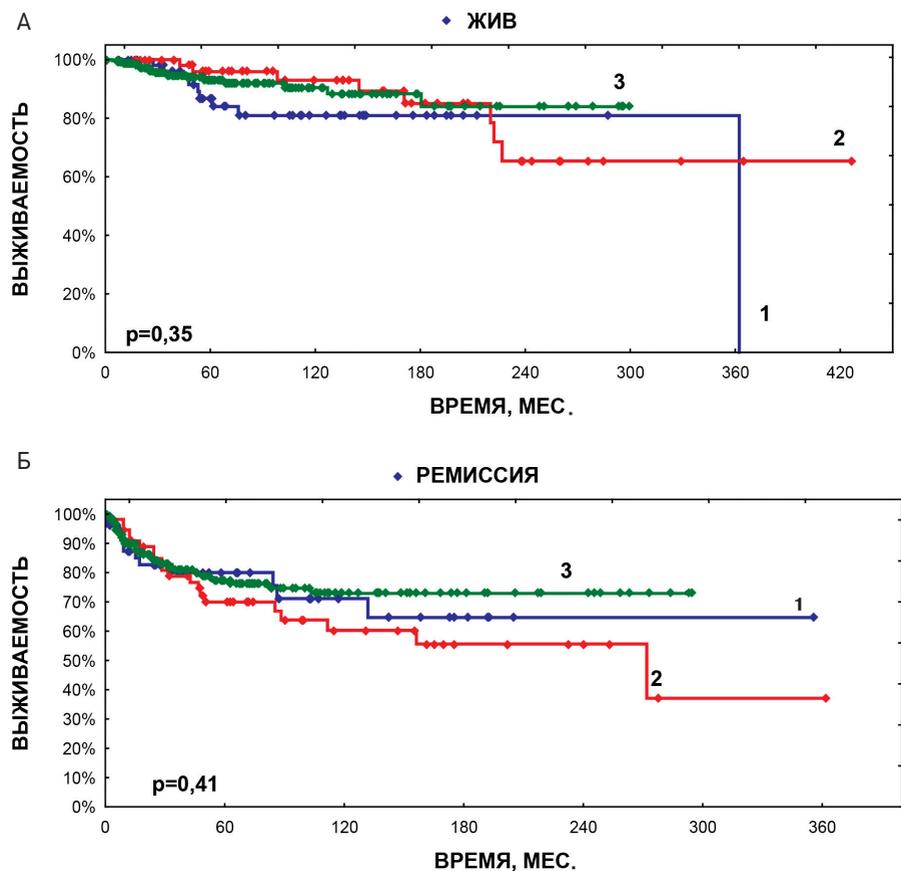
Все предположения о тератогенном воздействии на плод современных химиопрепаратов и ритуксимаба были основаны на лабораторных исследованиях с использованием максимально переносимых доз. В настоящее время эти предположения о тератогенном воздействии на плод химиопрепаратов, используемых при проведении первой линии современной терапии ЛХ (схемы ABVD и BEACOPP), а также ритуксимаба не получили подтверждения. Имеются лишь сообщения о единичных случаях внутриутробной инфекции при лечении матери во время беременности ритуксимабом. Однако при непосредственной угрозе жизни

матери, что влечет угрозу жизни и ребенка, использование ритуксимаба в комплексе с химиопрепаратами (схема R-CHOP) возможно при тщательном контроле за состоянием плода и новорожденного.

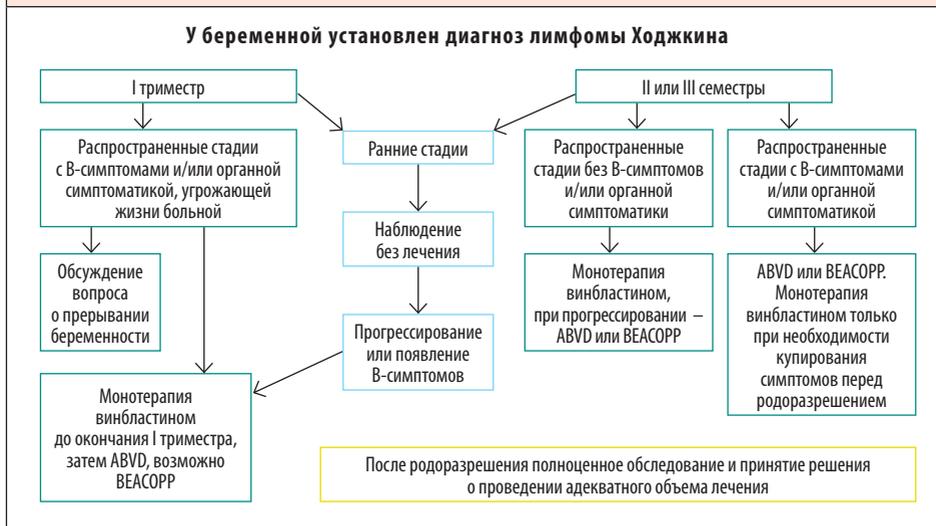
При сравнении физического развития и заболеваемости новорожденных, рожденных матерями, получавшими и не получавшими

специфические противоопухолевые препараты во время беременности, достоверных различий не выявлено. Пороков развития у этих новорожденных выявлено не было, если родоразрешение проводилось при сроках более 34 нед. В исследовании A. Aviles, N. Neri было проведено обследование 84 новорожденных, матерям которых во время

Рисунок 44. Общая выживаемость (а) и безрецидивная выживаемость (б) в группе женщин, больных ЛХ, в зависимости от наличия беременности и времени ее возникновения (n = 379)



- 1 – ЛХ выявлена во время беременности (n = 57);
- 2 – беременность после лечения ЛХ (n = 58);
- 3 – беременности не было (n = 264).

Рисунок 45. Схема принятия решения о тактике лечения ЛХ при выявлении заболевания во время беременности

беременности проводили полиХТ (по схемам ABVD, ABD, EBVD, MOPP), у 10 из них – в I триместре. Все пациентки родоразрешены на сроках 36–40 нед., аномалий развития у новорожденных не выявлено. Только в более раннем сообщении D.C. Doll аномалии развития имели 4 из 7 плодов, матери которых получали лечение по схеме MOPP, эта схема в настоящее время не используется для лечения ЛХ. Повышенная частота осложнений у новорожденных отмечается только в тех случаях, когда приходится родоразрешать на сроках ранее 36 нед.

Течение родов у женщин с ЛХ не отличается от течения родов в общей популяции женщин. Наличие ЛХ в любой фазе заболевания не является показанием для кесарева сечения, необходимость выполнения которого определяется исключительно акушерской патологией.

Для лечения НЛХЛП в настоящее время предпочтительнее использование схемы R-CHOP, которую при необходимости

возможно использовать и во время беременности. В исследовании A. Aviles, N. Neri 29 беременных получили курсы полихимиотерапии по схеме CHOP (из них 17 – в I триместре).

В исследовании A. Aviles, N. Neri и по данным ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, масса детей при рождении у женщин, получивших лечение ЛХ во время беременности, при сроках родоразрешения 36–40 нед. не отличалась от массы детей в общей популяции новорожденных. При дальнейшем наблюдении (длительность наблюдения – 3,7–21,5 года, медиана – 17,5 года) память и возможность обучения у этих детей соответствовали возрастной и социальной норме, не было выявлено врожденных, кардиальных, неврологических и психологических нарушений и онкологических заболеваний. Авторы приводят сведения о втором поколении детей, которые также свидетельствуют об отсутствии патологии.

Лучевая терапия в лечении больных лимфомой Ходжкина

ЛТ остается неотъемлемой частью лечения больных ЛХ. ЛТ является стандартной опцией при лечении ранних стадий после 4–6 циклов ХТ по схеме ABVD или 2 циклов BEACOPP-эскалированный + 2 ABVD. При распространенных стадиях ЛТ проводится на зоны остаточных больших масс опухоли у больных, получивших менее интенсивную ХТ по схеме ABVD, а у больных, получивших интенсивные программы BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14, – в зависимости от результатов ПЭТ-2, ПЭТ или КТ после окончания ХТ с учетом размеров остаточной опухоли. Целью ЛТ является консолидация достигнутого эффекта.

Основным принципом ЛТ в рамках современного химиолучевого лечения стала тенденция к сокращению как объема, так и СОД до минимально достаточного порога. Предпосылками к реализации этого принципа послужили совершенствование химиотерапевтических программ и разработка методик ЛТ, позволяющих сократить дозовую нагрузку на окружающие здоровые ткани – 3D-конформная ЛТ с задержкой дыхания на вдохе («респираторный гейтинг») для уменьшения легочной и кардиальной токсичности. Современное лечение ЛХ включает комбинацию различных противоопухолевых методов и потому требует мультидисциплинарного подхода, строгого соблюдения дисциплины

в выполнении схемы обследования, всей программы лечения, в т. ч. длительности интервалов, планирования и преемственности в выполнении этапов лечения.

Из этого следует, что до начала ХТ или на ранних этапах ее проведения при наличии полной информации об объеме исходного поражения настоятельно рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов для определения зон планируемого облучения. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ по результатам заключительного обследования. При наличии показаний для проведения ЛТ выбор объема ЛТ определяется с учетом данных КТ или ПЭТ/КТ. Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом ЛТ – 2–4 нед. (но не более 6 нед.).

ЛТ у больных ЛХ проводится до СОД 30 Гр на зоны исходного поражения при полной резорбции пораженных лимфатических узлов (ПР), при небольших размерах остаточных лимфатических узлов у больных с полным метаболическим ответом или у больных с ЧР (сокращение опухоли не менее чем на 75%) и не выполнявших ПЭТ. Дополнительно 6 Гр («буст») подводится к большим остаточным опухолям или у больных с частичным метаболическим ответом на зоны с критерием Deauville 4–5 после окончания химиотерапевтического этапа.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Схемы лекарственного лечения

ABVD

- Доксорубин 25 мг/м² в/в, дни 1-й и 15-й
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, дни 1-й и 15-й
- Винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) в/в, дни 1-й и 15-й
- Дакарбазин 375 мг/м² в/в, дни 1-й и 15-й

Лечение возобновляется на 29-й день

BEACOPP-эскалированный

- Этопозид 200 мг/м² в/в, дни 1–3-й
- Доксорубин 35 мг/м² в/в, день 1-й
- Циклофосфамид 1250 мг/м² в/в, день 1-й
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8-й
- Прокاربазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1-й)
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–14-й
- Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8-го до 12-го дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22-й день

Всего 6 циклов

Сопроводительная терапия:

1. За 48 ч до начала и весь период проведения цикла полиХТ рекомендуется прием аллопуринола в дозе 600 мг/сут, при этом суточный объем мочи должен быть адекватным, а реакция мочи – нейтральной или слегка щелочной. При почечной недостаточности доза аллопуринола корректируется в зависимости от уровня креатинина. Прием аллопуринола возможно прекратить при достижении выраженного

циторедуктивного эффекта (ЧР, которая наступает у большинства больных после 3–4 циклов).

2. Одним из методов форсированного диуреза для поддержания полиурии свыше 2000 мл/сут может быть суммарная водная нагрузка 2000–3000 мл/м² (раствор Рингера, 5% раствор глюкозы, 0,9% раствор NaCl) с введением диуретиков по показаниям. В суммарную водную нагрузку входят вся выпитая жидкость и вся жидкость, введенная парентерально.

2. Во время цикла полиХТ необходимо ежедневное введение антиэметиков (зофран, китрил и т. д.) во все дни приема высокоэметогенных препаратов.

3. С целью защиты слизистой ЖКТ в период приема преднизолона рекомендован прием омепразола (либо париета) в дозе 20 мг/сут.

4. Применение G-CSF (нейпоген в дозе 5 мкг/кг или его аналоги в адекватных дозах) в соответствии с рекомендациями, указанными в схеме.

5. Рекомендовано резко ограничить употребление соков, морсов, свежих фруктов и овощей, а также прием препаратов, включающих высокие дозы аскорбиновой кислоты, исключить не подвергавшиеся термической обработке продукты. Питьевой режим – слабощелочные минеральные воды. Целесообразно начинать питьевую водную нагрузку за 1–2 сут до начала ХТ – 2000–3000 мл/сут.

BEACOPP-14

- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1–3-й
- Доксорубин 25 мг/м² в/в, день 1-й
- Циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1-й
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й

- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8-й
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1-й)
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–7-й (отмена преднизолона – в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня)
- Г-КСФ подкожно, дни 9–13-й в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов, при необходимости – продолжение введения до восстановления показателей лейкоцитов.

Лечение возобновляется на 15-й день.

Всего 8 циклов.

*Сопроводительная терапия – как при проведении схемы **ВЕАСОРР-эскалированный**.*

ЕАСОРР-14

Схема разработана в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России совместно с отделением химиотерапии ГКБ № 62 г. Москвы (руководитель – к.м.н. Д.Л. Строяковский) при консультативной помощи руководителя GHSg prof. V. Diehl.

- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1–3-й
- Доксорубин 50 мг/м² в/в, день 1-й
- Циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1-й
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1-й)
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–7-й (отмена преднизолона в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня)
- Г-КСФ подкожно, дни 9–13-й в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов, при необходимости – продолжение введения до восстановления показателей лейкоцитов.

Лечение возобновляется на 15-й день.

Всего 6 циклов.

*Сопроводительная терапия – как при проведении схемы **ВЕАСОРР-эскалированный**.*

Схемы лечения пожилых больных лимфомой Ходжкина

СhIVPP

- Хлорамбуцил 6 мг/м² внутрь, дни 1–14-й
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–14-й
- Винбластин 6 мг/м² в/в, дни 1-й, 8-й
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–14-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

СVPP

- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в, дни 1-й, 8-й
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–14-й
- Винбластин 6 мг/м² в/в, дни 1-й, 8-й
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–14-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

СОРР

- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в, дни 1-й, 8-й
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–14-й
- Винкристин 1,4 мг/м² (но не более 2 мг) в/в, дни 1-й, 8-й
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–14-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

РVAG

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–5-й
- Винбластин 6 мг/м² в/в, дни 1-й, 8-й
- Доксорубин 50 мг/м² в/в, день 1-й
- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в, день 1-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

Вариант с редуцированием доз, если количество лейкоцитов менее 2 × 10⁹/л и

тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$ до 14-го дня цикла или лейкопения IV степени по ВОЗ более 4 дней:

- Преднизолон $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь, дни 1–5-й
- Винбластин $5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, дни 1-й, 8-й
- Доксорубин $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1-й
- Гемцитабин $800 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1-й

IVDG

- Идарубин — $5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й и 15-й дни
- Винбластин — $5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й и 15-й дни
- Дакарбазин — $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й и 15-й дни
- Гемцитабин — $800 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й и 15-й дни

Лечение возобновляется на 22-й день .

Редукция дозы гемцитабина до $500 \text{ мг}/\text{м}^2$, дакарбазина — до $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ предусмотрена при числе лейкоцитов $< 2 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$ но дню очередного введения препаратов, т. е. ко времени окончания перерыва или при лейкопении IV степени по критериям ВОЗ длительностью > 4 дней в период предыдущего цикла.

VEREMВ

- Винбластин $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1-й
- Циклофосфамид $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1-й
- Прокарбазин $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь, дни 1–14-й
- Преднизолон $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь, дни 1–5-й
- Этопозид $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь, дни 15–19-й
- Митоксантрон $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 15-й
- Блеомицин $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 15-й

Начало очередного цикла – на 28-й день.

СVP

- Циклофосфан $1000 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1-й
- Винбластин $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1-й
- Преднизолон $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь, дни 1–5-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

Схемы второй линии (кандидаты для ВДХТ с аутоТСКК)

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–5-й
 - Ифосфамид $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в кап., дни 1–4-й
- * Необходимо поддержание щелочной реакции мочи (рН выше 7,4), что обычно достигается введением 200 мл $4,2\%$ раствора гидрокарбоната натрия перед началом введения ифосфамида. Для защиты слизистой мочевого пузыря от воздействия ифосфамида используется уромитексан (месна) в общей дозе 100% от дозы цитостатика. Введение уромитексана производится по следующей схеме: 50% от суточной дозы внутривенно капельно с обычной скоростью параллельно инфузии ифосфамида (возможно введение в одном флаконе с ифосфамидом). После окончания инфузии ифосфамида рекомендуется внутривенное капельное введение уромитексана в дозе 25% от дозы ифосфамида через 4 и 8 ч.
- Винорельбин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, день 1-й
 - Гемцитабин $800 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в капельно, дни 1-й, 5-й

Сопроводительная терапия:

1. За 48 ч до начала и весь период проведения цикла полиХТ рекомендуется прием аллопуринола в дозе $600 \text{ мг}/\text{сут}$, при этом суточный объем мочи должен быть адекватным, а реакция мочи – нейтральной или слегка щелочной. При почечной недостаточности доза аллопуринола корригируется в зависимости от уровня креатинина.

2. Одним из методов форсированного диуреза для поддержания полиурии свыше $2000 \text{ мл}/\text{сут}$ может быть суммарная водная нагрузка $2000\text{--}3000 \text{ мл}/\text{м}^2$ (раствор Рингера, 5% раствор глюкозы, $0,9\%$ раствор NaCl) с введением диуретиков по показаниям. В суммарную водную нагрузку входят вся выпитая жидкость и вся

жидкость, введенная парентерально.

2. Во время цикла полиХТ необходимо ежедневное введение антиэметиков (зофран, китрил и т. д.).

3. С целью защиты слизистой ЖКТ в период приема преднизолона рекомендован прием омепразола (либо париета) в дозе 20 мг/сут.

4. Рекомендуется применение G-CSF (нейпоген в дозе 5 мкг/кг или его аналоги в адекватных дозах) при наличии стандартных показаний: лейкопения ниже 1000 лейкоцитов в 1 мкл и лимфопения ниже 300 лимфоцитов в 1 мкл или лейкопения III степени, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой.

5. Рекомендовано резко ограничить употребление соков, морсов, свежих фруктов и овощей, а также прием препаратов, включающих высокие дозы аскорбиновой кислоты, исключить не подвергавшиеся термической обработке продукты. Питьевой режим – слабощелочные минеральные воды. Целесообразно начинать питьевую водную нагрузку за 1–2 сут до начала ХТ – 2000–3000 мл/сут.

GIDOX

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно, дни 1-й, 8-й
- Оксалиплатин 130 мг/м² в/в капельно, день 2-й
- Ифосфамид 2000 мг/м² в/в капельно, день 1-й (с уромитексаном, как в схеме IGEV)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1–4-й

DHAP

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4-й
- Цисплатин 100 мг/м² в/в капельно, 24-часовая инфузия, день 1-й (водная нагрузка в соответствии с инструкцией по введению цисплатина)
- Цитарабин 2 г/м² в/в капельно 2 р/сут, день 2-й

ESHAP

- Этопозид 40 мг/м² в/в капельно, дни 1–4-й
- Метилпреднизолон 500 мг в/в капельно, дни 1–5-й
- Цисплатин 25 мг/м²/сут. в/в, непрерывная инфузия, дни 1–4-й (водная нагрузка в соответствии с инструкцией по введению цисплатина)
- Цитарабин 2000 мг/м² в/в капельно, день 5-й

MINE

- Ифосфамид 1330 мг/м² в/в капельно, дни 1–3
- Месна (уромитексан) 1330 мг/м² в/в капельно, дни 1–3-й (как в схеме IGEV)
- Этопозид 65 мг/м² в/в капельно, дни 1–3-й
- Митоксантрон 8 мг/м² в/в капельно, день 1-й

IVAM

- Ифосфамид 1500 мг/м² в/в капельно, дни 1–5-й (с уромитексаном, как в схеме IGEV)
- Этопозид 150 мг/м² в/в капельно, дни 1–3-й
- Цитарабин 100 мг/м² в/в капельно, дни 1–3-й
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в капельно, день 5-й

ICE

- Вепезид 100 мг/м² в/в капельно, дни 1–3-й
- Ифосфамид 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2-й (с уромитексаном, как в схеме IGEV)
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в капельно, день 2-й

BeGEV

- Гемцитабин 800 мг/м² в/в капельно, дни 1-й и 4-й
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1-й
- Бендамустин 90 мг/м² в/в капельно, дни 2-й и 3-й
- Преднизолон 100 мг /сут, дни 1–4-й

- Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8-го до 12-го дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22–29-й день.

Всего 4 цикла.

GEM-P

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно, дни 1-й, 8-й, 15-й
- Цисплатин 100 мг/м² в/в капельно, день 15-й
- Метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно, дни 1–5-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Схемы второй линии

(не кандидаты для ВДХТ с аутоТСКК)

GDP

- Цисплатин 100 мг/м² в/в капельно, день 1-й
- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно, дни 1-й, 8-й
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1–4-й

GemOx

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно, день 1-й
- Оксалиплатин 120 мг/м² в/в капельно, день 1-й

ViGePP

- Винорельбин 25 мг/м² в/в, день 1-й, 8-й
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, дни 1-й, 8-й, 15-й
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, 1–7-й
- Дексаметазон 60 мг/м² внутрь, дни 1–15-й

CEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1-й
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1–3-й, 21–23-й
- Метотрексат 30 мг/м² в/м, дни 1-й, 8-й, 21-й, 23-й

DEXA-BEAM

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1–10-й
- Кармустин 60 мг/м² в/в капельно, день 2-й
- Мелфалан 20 мг/м² в/в, день 3-й
- Этопозид 200 мг/м² в/в капельно, дни 4–7-й
- Цитарабин 100 мг/м² в/в капельно 2 р/сут, дни 4–7-й

miniBEAM

- Кармустин 60 мг/м² в/в капельно, день 1-й
- Этопозид 75 мг/м² в/в капельно, дни 2–5-й
- Цитарабин 100 мг/м² в/в капельно 2 р/сут, дни 2–5-й
- Мелфалан 30 мг/м² в/в, день 6-й

BAEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1-й
- Цитарабин 100 мг/м² в/в капельно 2 р/сут, дни 1–5-й
- Этопозид 100 мг/м² в/в капельно, дни 3–5-й
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–5-й

PEPC

- Преднизолон 20 мг внутрь
- Циклофосфамид 50 мг внутрь
- Этопозид 50 мг внутрь
- Прокарбазин 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, прием возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, в которые принимаются препараты.

Дополнительные терапевтические опции для рефрактерной кЛХ

Монотерапия бендамустином

- Бендамустин 70–90 мг/м² в виде 30-минутной внутривенной инфузии, дни 1–2-й. Лечение возобновляется на 29-й день. Всего 6 циклов.

Монотерапия брентуксимаба ведотином только для кЛХ, подтвержденной иммуногистохимически (NB! не используется для НХЛЛП)

- Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии. Введения повторяются каждые 3 нед. Если масса тела пациента превышает 100 кг, то при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. У больных, не кандидатов на ВДХТ с аутоТСКК, при достижении стабилизации или при положительной динамике заболевания лечение в режиме монотерапии продолжают до 16 введений, но не менее 8, при отсутствии прогрессирования и с оценкой чувствительности каждые 4 введения. Полная длительность лечения составляет приблизительно 1 год.

Монотерапия ниволумабом

- Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 2 нед. или 480 мг каждые 4 нед. (**Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского использования ЛП-004026 от 30.07.2018 г.)

Лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 мес.

Монотерапия пембролизумабом

- Пембролизумаб 200 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии. Введения повторяются каждые 3 нед.

(Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского использования ЛП-003972-010818 от 01.08.2018 г.).

Лечение препаратом проводится до подтверждения прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 мес.

Хочу выразить благодарность всем коллегам, помогавшим в создании этого руководства своими советами и замечаниями.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 3, приложение 1.
2. Клиническая онкогематология, издание 2-е. Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А. М.: Медицина, 2007: 79-723.
3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989; 7: 1630-1636.
4. Демина Е.А., Тумян Г.С., Унукова Е.Н. и соавт. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения. Онкогематология. 2007; 2: 24-30.
5. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. JCO. 200; 3495-3502.
6. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010; 363: 640-652.
7. Ткачев С.И., Демина Е.А., Трофимова О.П., Сахаровская В.Г. Современное лечение больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии. 2007; 53(1): 114-117.
8. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. JCO. 2008: 5980-5987.
9. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of Patients Experiencing Progression or Relapse After Primary Treatment With Two Cycles of Chemotherapy and Radiotherapy for Early-Stage Favorable Hodgkin's Lymphoma. JCO. 2007; 25: 2000-2005.
10. Josting A, Nogová L, Franklin J et al. Salvage Radiotherapy in Patients With Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: A Retrospective Analysis From the German Hodgkin Lymphoma Study Group. JCO. 2005; 23: 1522-1529.
11. Sureda A, Robinson S, Canals S et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. JCO. 2008; 26: 455-462.
12. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. JCO. 2007; 25: 3746-3752.
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid VE et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. JCO. 2007; 25: 579-586.
14. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD Compared With BEACOPP Compared With CEC for the Initial Treatment of Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results From the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. JCO. 2009; 27: 805-811.
15. Behringer K, Thielen I, Mueller H et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Ann Oncol. 2012; 23(7): 1818-1825.
16. Пылова И.В., Шамаков Р.Г., Демина Е.А. и соавт. Эффективность защиты яичников при проведении химиотерапии у женщин с лимфомой Ходжкина. Акушерство и гинекология. 2011; 7(1): 40-45.
17. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379(9828): 1791-1799.

18. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica*. 2006; 91(4): 546-549.
19. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A et al. 14-Day Variant of the Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, and Prednisone Regimen in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Results of a Pilot Study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *JCO*. 2003; 21(9): 1734-1739.
20. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357(19): 1916-1927.
21. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A et al. Dose-Intensified Combined Modality Treatment with 2 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 2 Cycles of ABVD and Involved Field Radiotherapy (IF-RT) Is Superior to 4 Cycles of ABVD and IFRT in Patients with Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma (HL): An Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; 112: 367.
22. Ekstrand B, Lucas L, Horwitz S et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003; 101: 4285-4289.
23. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008; 111: 109-111.
24. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008; 112: 3989-3994.
25. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006; 107: 52-59.
26. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9323): 2065-2071.
27. Peggs KS, Hunter A, Chopra R et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005; 365(9475): 1934-1941.
28. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007; 92: 35-41.
29. Behringer K, Thielen I, Mueller H et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012; 23(7): 1818-1825.
30. Eichenauer DA, Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) in relapsed Hodgkin lymphoma? *Leukemia & Lymphoma*. 2009; 50(11): 1733-1734.
31. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 399-408.
32. Nogova L, Reineke T, Brillant C et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 434-439.
33. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Annals of Oncology*. 2010; 21: 2061-2068.
34. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT et al. Frontline Therapy of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Rituximab: The Stanford University Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011; 118: 2686.

35. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4096-4104.
36. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica.* 2012; 97: 931-936.
37. Puig N, Pintilie M, Seshadri T et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2010; 95: 1496-1502. doi:10.3324/haematol.2009.019943.
38. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma. *Hematology.* 2011: 317-322.
39. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2183-2189.
40. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens A. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. *Hemat Oncol.* 2013; 31(suppl. 1): 69-75.
41. Engert A, Horning S. Hodgkin Lymphoma. A comprehensive update on diagnostics and clinics. 2011: 381.
42. Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicine, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 118: 6292-6298.
43. Klimm B, Diehl V, Pfistner B, Engert A. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Eur J Haematol.* 2005; 66: 125-134.
44. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P et al. Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 186.
45. Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015, Issue 1.
46. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 907-913.
47. Younes A et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1283-1294.
48. Klimm B, Goergen H, Fuchs M et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions B. *Annals of Oncology.* 2013; 24: 3070-3076. doi: 10.1093/annonc/mdt413.
49. Santoro M, Mazza R, Pulsoni A et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 3293-3299. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4466.
50. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol.* 2014 Mar 19; 7: 24. doi: 10.1186/1756-8722-7-24.
51. Gallamini A, Patti C, Viviani S et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advancedstage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *British Journal of Haematology.* 2011; 152(5): 551-560. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08485.x.
52. Straus DJ, Pitcher B, Kostakoglu L et al. Initial Results of US Intergroup Trial of Response-Adapted Chemotherapy or Chemotherapy/Radiation Therapy Based on PET for Non-Bulky Stage I and II Hodgkin Lymphoma (HL) (CALGB/Alliance 50604). *Blood.* 2015; 126(23): 578. <http://dx.doi.org>.
53. Press OW, LeBlanc M, Rimsza LM et al. A phase II trial of response-adapted therapy of stage III-IV Hodgkin lymphoma using early interim FDG-PET imaging: US Intergroup

- S0816. *Hematol Oncol.* 2013; 31(1): 137. Abstract 124.
54. Капланов К.Д., Клиточенко Т.Ю., Шипаева А.Л., Широкова М.Н. и соавт. Программа IVDG – возможный выбор первой линии терапии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. *Клиническая онкогематология.* 2017; 3: 358-365.
55. Kaplanov K, Klitochenko T, Shipaeva A et al. Combination of idarubicin, vinblastine, dacarbazine, and gemcitabine (IVDG) as therapy for elderly patients with Hodgkin lymphoma with cardiac and pulmonary comorbidity. *Hematological Oncology.* 2017; 35(2): 317-317. doi: 10.1002/hon.2439_5.
56. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica.* 2016r; 101(4): 466-73. doi: 10.3324/haematol.2015.134213.
57. 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. *JCO.* 2014; 32: 3059-3067. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
58. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 10; 34(23): 2690-2697. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482.
59. Ansell SM, Armitage JO. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87(6): 571-580.
60. Gallamini A, Barrington S, Biggi A et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica.* 2014; 99(6): 1107-1113.
61. Hutchings M. FDG-PET response-adapted therapy: is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2014; 28(1): 87-103.
62. Radford J, Barrington S, Counsell N et al. Involved field radiotherapy vs no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD: results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood.* 2012; 120(21): 547.
63. Cheson B, Ansell S, Schwartz L et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016; 128(21): 2489-2496; DOI 10.1182/blood-2016-05-718528 et al. *Blood.* 2016. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528.
64. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. International Agency for Research on Cancer Lyon, 2017.
65. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P et al. High Familial Risk in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *JCO.* 2013; 31(7): 938-943.
66. Nogova L, Reineke T, Brillant C et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 434-439.
67. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1506-1514.
68. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2000-2005.
69. Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in EarlyStage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol.* 201735: 1999-2007.
70. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под

- редакцией проф. И.В. Поддубной и проф. В.Г. Савченко. М., 2018.
71. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018.
 72. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(10): 943-952.
 73. Engert A, Diehl V, Franklin J et al. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4548-4554.
 74. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. EBECOPP with or without rituximab in interim-PET-positive advanced-stage Hodgkin lymphoma updated results of the international, randomized phase 3 GHSG HD18 trial. *Hem Oncol.* 2017; 35(2): 65. Abstrakt 53.
 75. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 379(9828): 1791-1799.
 76. Fanale MA, Cheah CY, Rich A et al. Encouraging activity for R-CHOP in Advanced Stage Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. *Blood First Edition Paper*, pre-published online May 18, 2017. doi: 10.1182/blood-2017-02-766121.
 77. Longo DL, Duffey PL, Young RC et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *JCO.* 1992; 10: 210-218. doi: org/10.1200/JCO.1992.10.2.210.
 78. Puig N, Pintilie M, Seshadri T et al. Different Response To Salvage Chemotherapy But Similar Post-Transplant Outcomes In Patients With Relapsed And Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Haematologica.* 2010; 95: 1496-1502. doi: 10.3324/haematol.2009.019943.
 79. Thomson KJ, Kayani I, Ardeshtna K et al. A response-adjusted PET-based transplantation strategy in primary resistant and relapsed Hodgkin Lymphoma. *Leukemia.* 2013; 27: 1419-1422.
 80. Chen R, Gopal AK, Smith SE et al. Five-year survival data demonstrating durable responses from a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [ASH abstract 2736]. *Blood.* 2015; 126 (suppl 23).
 81. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2015; 385(9980): 1853-1862. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
 82. Walewski JA, Nademanee A, Masszi T et al. Multivariate analysis of PFS from the AETHERA trial: a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL. *ASCO.* June 2015, Chocago Illinoice USA. Abstr 8519.
 83. Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.* doi: 10.1182/asheducation-2013.1.394.
 84. Connors JM, Jurczak W, Straus J et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984.
 85. Ansell SM. Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma *Clin Cancer Res.* 2017; 23(7): 1623-1626. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1387.
 86. Демина Е.А. Блокада PD1 пути ниволумабом – новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология.* 2018; 11(3): 213-218.
 87. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 311-319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
 88. Devillier R, Coso D, Castagna L et al. Positron emission tomography response at the time

- of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy *Haematologica*. 2012 Jul; 97(7): 1073-1079. doi: 10.3324/haematol.2011.056051.
89. Barry RM, Diamond HD, Craver LF. Influence of pregnancy on the course of Hodgkin; s disease. *Am, J. Obst. & Gynec.* 1962; 84(4): 445-454.
90. Пылова И.В., Демина Е.А., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е. Влияние беременности и родов на течение лимфомы Ходжкина. *Гематология и трансфузиология*. 2006; 51(5): 8-13.
91. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. *Int. J. Cancer*. 2012; 131: 2678-2683. doi: 10.1002/ijc.27560.
92. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3293-3299. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4466.
93. Gallamini A, Patti C, Viviani S. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced stage Hodgkin lymphoma patients with a interim PET positive after two ABVD courses. *BJH*. 2011; 152(5): 511-560.
94. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23): 264-267.
95. Eichenauer D A, Plütschow A, Kreissl S et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncology*, 2017; 18(2): 1680-1687. Published Online November 10, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30696-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30696-4).
96. Fessas P, Lee H. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors Nivolumab and pembrolizumab *Seminars in Oncology*. 2017; 44: 136-140.
97. Chen R, Zinzani P.L, Fanale M.A. et al., Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2125-2132. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1316>.
98. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Автореферат дисс. д.м.н. М., 2006.
99. Katz J, Janik JA, Yones A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 6428-6436. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0488.
100. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. с соавт. Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы ЕАСОПР-14. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(2): 150-7.
101. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. с соавт. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОПР-14 (опыт ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(4): 443-452.
102. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017; 390: 2790-802. Published Online October 20, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32134-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32134-7).