

Е.А. Демина

Руководство по лечению лимфомы Ходжкина



Дайте шанс на жизнь
 большему числу пациентов
 с ОПДИВО®

ОПДИВО®
 (ниволумаб)



ОПДИВО® – PD-1 ингибитор,
 для лечения рецидивирующей или рефракторной
 классической лимфомы Ходжкина после 3-х и более
 линий системной терапии, включающей ауто-ТСК^{1,2}

- Высокая эффективность у пациентов с ЛХ (71%)²
- Длительное сохранение ответов (медиана 18 месяцев)²
- Медиана выживаемости без прогрессирования 15 месяцев²
- 2-летняя общая выживаемость 90%²

ДВЕ ТРЕТИ пациента с ЛХ
 ответили на терапию ОПДИВО®²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®¹

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб (nivolumab). **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие программируемой смерти (PD-1) и его лиганда (PDL-1 и PDL-2). **Показания:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с метастатической меланомой и поражением лимфатической узлы или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии метастатического или метастатического немеланогенного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии в качестве монотерапии распространяющегося почечно-клеточного рака (КЖР) у взрослых после предшествующей системной терапии, в комбинации с ипилумабом для распространяющегося почечно-клеточного рака (КЖР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения в качестве монотерапии метастатического немеланогенного рака легкого у взрослых прогрессировавших после химиотерапии на основе препаратов платины и минимуму одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефракторной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуxabумаб вводят или после 2-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК, в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неoadjuвантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гелятоэпителиального рака после предшествующей терапии с сорafenибом; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалатапина и иринотекана у взрослых пациентов в качестве монотерапии распространяющегося аденокарцинома или плоскоклеточного дольчатого рака после 2-х и более линий системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Беременность и период грудного вскармливания:** С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени. **Лекарственные взаимодействия:** ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии ферментов цитохрома P450 и других ферментов, взаимодействие или индикация этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияния на фармакокинетику ниволумаба. **Способ применения и дозы:** Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-мин. внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития нерешаемой токсичности. В адъювантной

режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития решения заболевания или нерешаемой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланнома: – в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилумабом – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, метастатический немеланогенный рак легкого, рецидивирующая или рефракторная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующая или метастатическая плоскоклеточный рак головы и шеи, метастатический немеланогенный рак легкого, метастатический уротелиальный рак, гелятоэпителиальный рак, рак желудка или пищевода-желудочного перехода – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилумабом: ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический плоскоклеточный рак легкого – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Метастатический колоректальный рак – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; – в комбинации с ипилумабом – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая пневмонию, куруриались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мл/фл. По 4 мл или 10 мл во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа 1, герметично закрытый бутылочной пробой и алюминиевыми колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в перку картонную. Срок годности: 3 года. **Владельцы РУ:** Bristol-Myers Squibb Company, USA.

ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ:
 Тел.: +7 (800) 250-12-12 medinfo.russia@bms.com

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026 от 27.12.2019.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-27.12.2019.
2. Armand P et al. Poster presentation at ASH 2018. Abstract 2897.

Bristol Myers Squibb™
 ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
 105064, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, дом 9,
 этаж 9, пом. II, комн. 8–11, 13–16
 Тел. (495) 755-92-67, факс (495) 755-92-62
www.b-ms.ru



На правах рекламы

РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Д.м.н., проф. Е.А. Демина

Издание второе, дополненное

Москва
2021

УДК 616-006.441-085.277.3

ББК 55.6-20

Д30

Руководство по лечению лимфомы Ходжкина / Демина Е.А.; издание второе, дополненное. – М.: изд-во ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. – 96 с.: ил.

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

Тираж 3 000 экз.

Подписано в печать 21.09.2021 г.

Типография ООО ПК «ФОНТЕГРАФИКА»

ISBN 978-5-6044975-0-0



9 785604 497500

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	6
ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	7
ПАТОГЕНЕЗ	10
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	13
ДИАГНОСТИКА, СТАДИРОВАНИЕ, ОЦЕНКА РИСКА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ.....	15
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ.....	28
ЛЕЧЕНИЕ	32
НАБЛЮДЕНИЕ	72
КЛАССИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА.....	73
ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	76
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	80
ЛИТЕРАТУРА	88

Дорогие коллеги!

Современная онкогематология – наиболее быстро и успешно развивающийся раздел клинической онкологии. Успехи в области диагностики и терапии В-клеточных опухолей трудно переоценить. Наиболее значимые достижения в терапии лимфопролиферативной патологии отмечены при лимфоме Ходжкина, которая стала практически излечимой благодаря современной лечебной стратегии. Внедрение мировых и отечественных достижений в практику диктует необходимость постоянного обновления знаний клиницистов-онкологов, гематологов, врачей смежных специальностей. В этой связи особое значение приобретает выпуск второго, обновленного, издания «Руководства по лечению лимфомы Ходжкина», автором которого является д.м.н., профессор Е.А. Демина.

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 и тактики лечения женщин с лимфомой Ходжкина, если диагноз установлен во время беременности. Разработка оригинальных высокоэффективных схем лекарственной терапии со сниженной пульмональной токсичностью и стратегия сохранения фертильности у больных, получающих интенсивную химиотерапию, профилактика кардиальной токсичности и алгоритм мониторинга пациентов с целью обеспечения высокого качества жизни – эти направления по-прежнему остаются в сфере научной и практической деятельности Е.А. Деминой.

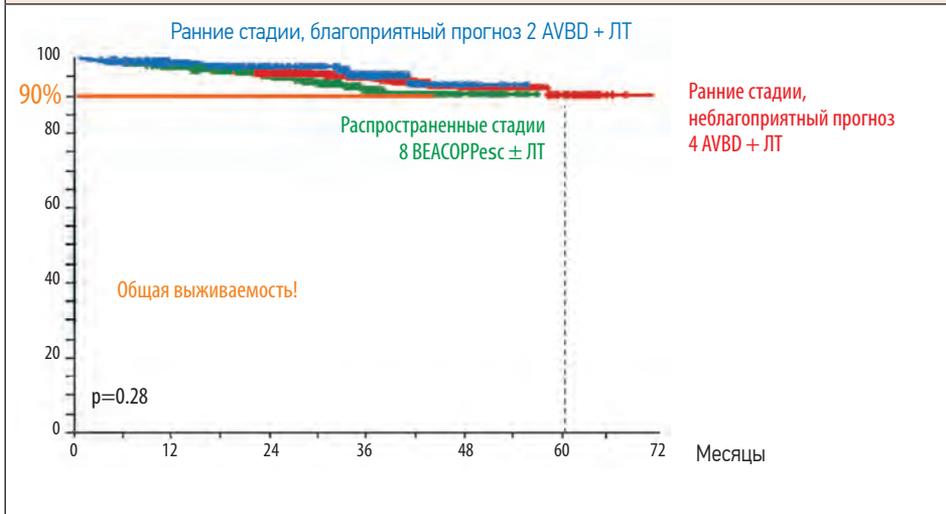
Академик И.В. Поддубная



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).

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



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ЛХ – злокачественная опухоль, возникающая при нарушении нормального лимфопоэза В-лимфоцитов в герминальном центре лимфатического узла и распространяющаяся преимущественно путем лимфогенного метастазирования, на первых этапах – в близлежащие лимфатические коллекторы, и только при генерализации процесса – в органы и ткани. Гематогенное диссеминирование наблюдается крайне редко и происходит только в терминальной стадии, что связано с отсутствием на поверхности клеток Б-Р-Ш специфических

рецепторов, способствующих проникновению этих крупных клеток через сосудистую стенку в кровотоки.

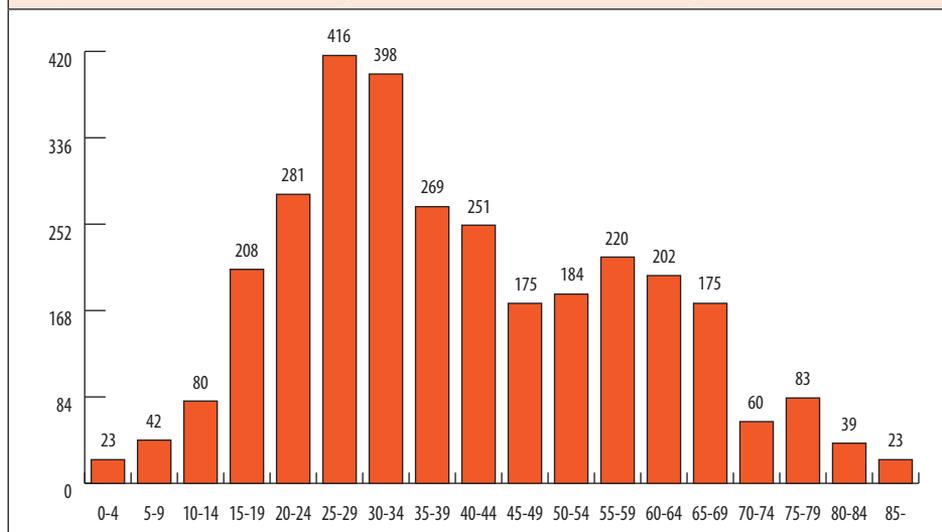
Название «лимфома Ходжкина» отражает патогенез заболевания и введено ВОЗ в 2001 г. (устаревшие названия: «лимфогранулематоз», «болезнь Ходжкина»). В 4-м издании Классификации опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. в главе 15 рассматриваются два различных заболевания: классическая ЛХ (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 болеют 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, и риск выше у братьев и сестер, чем у детей и родителей.

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



Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина

НЛПЛХ 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 НЛПЛХ 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.

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

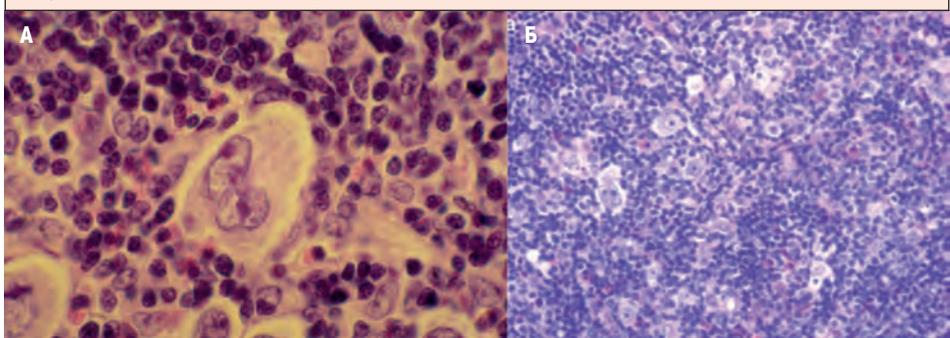
Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая	<ul style="list-style-type: none"> • с нодулярным склерозом, типы I и II; • смешанно-клеточный; • богатый лимфоцитами; • с лимфоидным истощением 	CD30+, CD15+, CD20-/+ (экспрессия в 20–40% случаев), CD45-, PAX-5+ (слабо), ВоВ.1-, 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+

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, муцифицированные и LP-клетки. При гистоло-

Рисунок 3. Классическая лимфома Ходжкина



гическом 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 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 наиболее частый (до 70%) и преобладает у молодых больных в возрастном интервале 16–35 лет, а смешанно-клеточный (20–25%) – преимущественно 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 5–10% случаев. Также редко (5%) встречается вариант с лимфоидным преобладанием.

Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина

В отличие от кЛХ опухолевые клетки при НЛПЛХ одинаково интенсивно экспрессируют CD20, Pax5 и другие В-клеточные антигены, при этом CD30 и CD15 отсутствуют. Опухолевый субстрат при НЛПЛХ представлен популяцией злокачественных клеток, классифицированных как LP-клетки (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 «rорсоrn»-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 НЛПЛХ 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. НЛПЛХ может содержать участ-

Рисунок 4. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

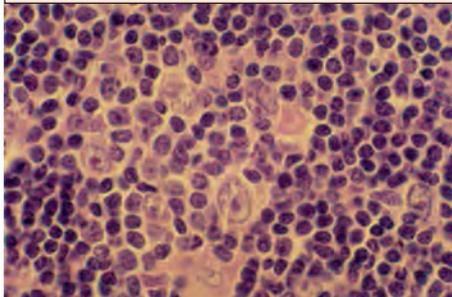
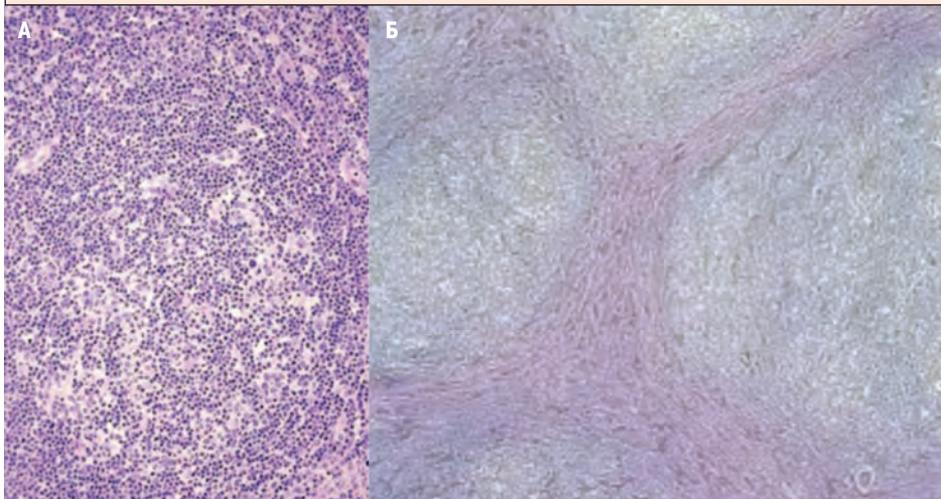


Рисунок 5. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (а) и классическая лимфома Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом (б)



ки трансформации по типу В-клеточной крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками/гистиоцитами (THRLBCL), которая может выявляться при любой стадии заболевания. При НЛПЛХ не используются варианты, аналогичные кЛХ. При НЛПЛХ на основании иммуноморфологического исследования выделяют 6 типов иммуноархитектурных узоров (patterns), характеризующихся различным составом лимфоцитов (преобладанием В-лимфоцитов или Т-лимфоцитов) и расположением опухолевых LP-клеток преимущественно внутри нодулей или вне нодулей. Типы узоров обозначаются латинскими буквами от А до F. Для первых наиболее часто встречающихся 2 типов (А, В) характерно образование правильных нодулей из В-клеток и расположение опухолевых клеток преимущественно внутри нодулей. Эти иммуноморфологические типы имеют наилучший прогноз и редко трансформируются в THRLBCL. Остальные 4 типа встречаются значительно реже, в них отмечается все большее нарушение нодулярной структуры, преобладание Т-лимфоцитов и расположение LP клеток вне нодулей. Эти типы НЛПЛХ имеют значительно худший прогноз и чаще трансформируются в THRLBCL. **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 таргетной и иммунотерапии. При современных требованиях к верификации диагноза ЛХ COR-биопсия в большинстве случаев оказывается недостаточной, т.к. не позволяет изу-

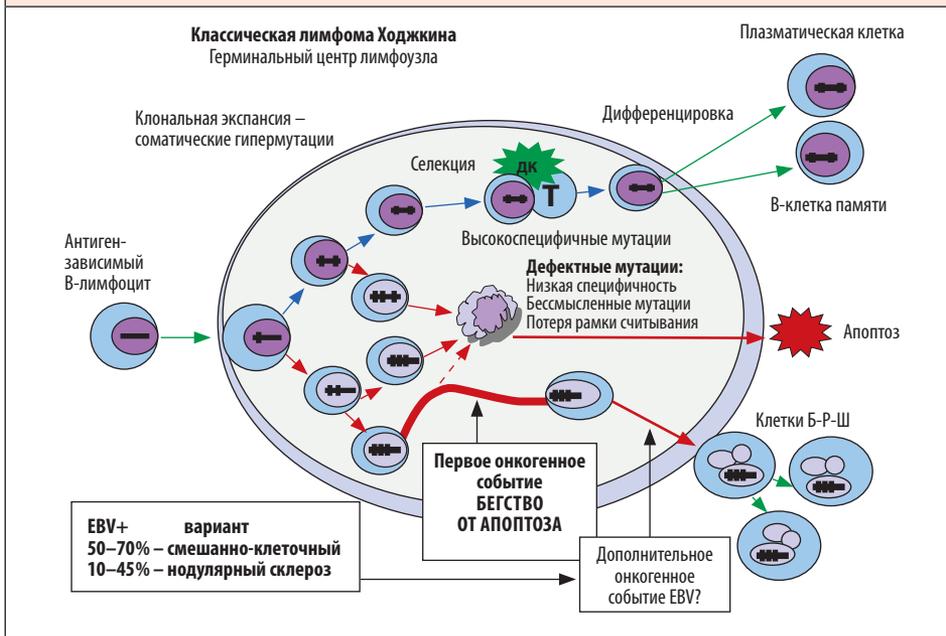
чить структуру лимфоузла и ограничивает возможности проведения иммунофенотипирования из-за малого количества биопсийного материала и его деформации. Цитологическое исследование является очень ценной диагностической процедурой, но не достаточной для установления диагноза и выбора программы лечения.

ПАТОГЕНЕЗ

Классическая лимфома Ходжкина

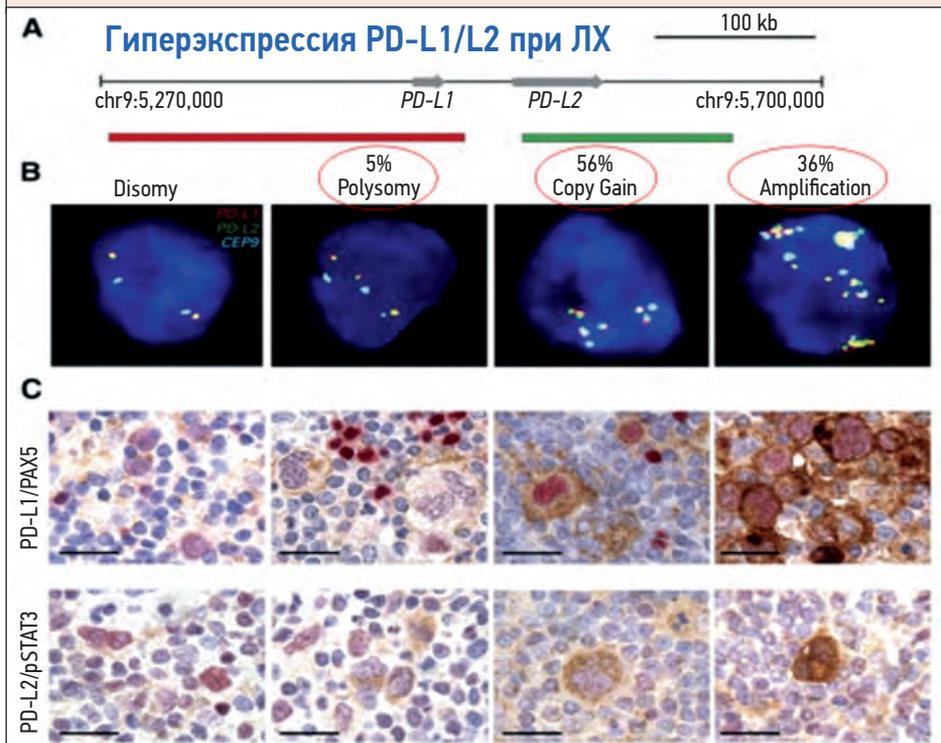
Для успешного лечения кЛХ необходимо понимать патогенез заболевания. В настоящее время большинством исследователей принята гипотеза патогенеза кЛХ, выдвинутая группой немецких ученых во главе с профессором V. Diehl в 1997 г. Современные взгляды на патогенез кЛХ основываются на том, что в большинстве случаев клетки Ходжкина (крупные одноядерные клетки) и Б-Р-Ш являются результатом моноклональной пролиферации зрелых В-клеток, происходящей в зародышевом центре фолликула лимфатического узла. Происходит следующий процесс: после стимуляции антигеном наивной В-клетки в кровяном русле стимулированный В-лимфоцит направляется в зародышевый центр 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 («соматические гипермутации»), 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 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 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 второго из онко-

Рисунок 6. Патогенез классической лимфомы Ходжкина



генных событий, которое происходит на выходе клетки Б-Р-Ш из зародышевого (герминального) центра, является вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Существует зависимость между инфицированностью ВЭБ и частотой возникновения кЛХ. Положительная серологическая реакция на ВЭБ наиболее часто отмечается при варианте с лимфоидным истощением – до 95% случаев, несколько реже встречается среди больных со смешанно-клеточным вариантом заболевания (50–70%), еще реже – среди больных, имеющих вариант с нодулярным склерозом (10–42%), крайне редко констатируется при лимфоидном преобладании. 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**). Изменения в этом участке хромосомы определяют высокую степень экспрессии лигандов PD-L1 и PD-L2 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 клеток Б-Р-Ш, 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 выраженная при кЛХ. Блокада взаимодействия PD-1 и PD-L1/2 успешно используется в иммунотерапии кЛХ. Так как опухо-

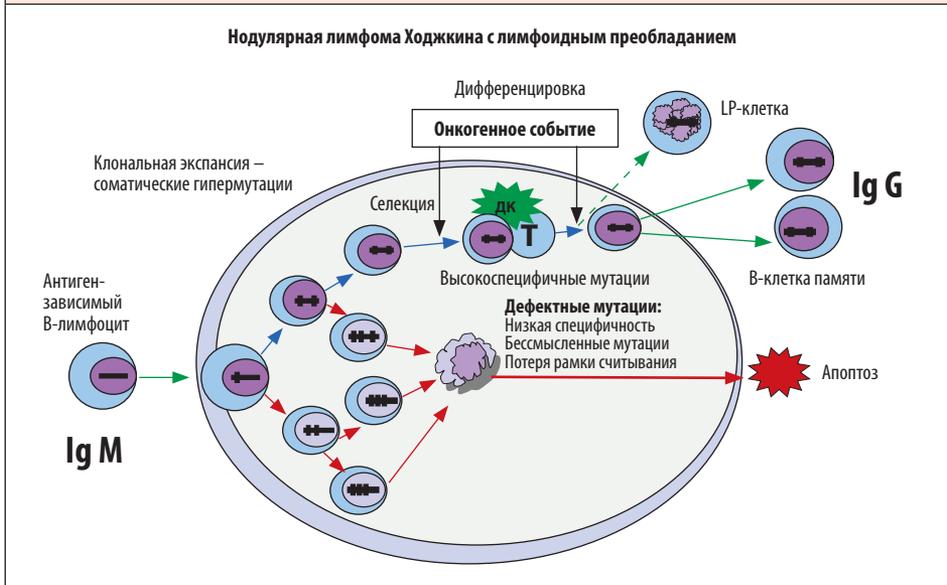
Рисунок 7. Амплификация хромосомы 9p24.1 при лимфоме Ходжкина (адаптировано из [93])



левые клетки Б-Р-Ш при КЛХ происходят из В-клеток, потерявших свою В-клеточную программу, но избежавших апоптотической смерти, они не могут уже подвергаться дальнейшей дифференцировке, и потому КЛХ не может трансформироваться ни в какую другую лимфому.

Патогенез нодулярной с лимфоидным преобладанием лимфомы Ходжкина

В отличие от КЛХ, при которой опухолевые клетки Б-Р-Ш теряют свою В-клеточную программу и возможность продуцировать Ig, при НЛПЛХ 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 этапе дифференцировки В-клеток в герминальном центре фолликулов лимфатического узла. Эти клетки успешно прошли этап селекции и сохраняют В-клеточную программу, в т. ч. возможность продукции Ig и потенциальную возможность к трансформации в крупноклеточную лимфому, чаще всего в В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками / гистиоцитами (THRLBCL) (рис. 8).

Рисунок 8. Патогенез нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классическая лимфома Ходжкина

При всем многообразии клинической картины кЛХ наиболее характерным является увеличение лимфатических узлов. Поражаются лимфатические узлы всех групп. У 90% первичных пациентов молодого возраста отмечается поражение лимфатических узлов выше диафрагмы, и лишь у 10% имеется поражение лимфоидных органов ниже диафрагмы. Чаще всего поражаются надключичные и медиастинальные лимфатические узлы (50–55% – каждая из зон), реже – подмышечные. Массивное поражение медиастинальных лимфоузлов встречается у 20–25% больных. Поражение лимфоидных органов только ниже диафрагмы (забрюшинные, внутрибрюшные, паховые лимфатические узлы и селезенка) отмечается преимущественно у детей и в старшей возрастной группе. Массивное поражение периферических лимфоузлов встречается в 10% случаев, селезенки – менее чем в 1%. Увеличенные лимфатические узлы имеют плотно-эластическую консистенцию, безболезненны и крайне редко спаяны с кожей. Изъязвление лимфатических узлов и образование свищей встречается редко, обычно в зоне массивных конгломератов и всегда требует исключения туберкулеза, актиномикоза или вторичной инфекции. Поражение кольца Вальдейера, миндалин, так же как и лимфатических узлов других групп (затылочные, локтевые, подколенные), встречается крайне редко (1–2%) и также 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, особенно в средостении (у 20–25% пациентов). Однако синдром сдавления верхней полой вены при массивных конгломератах в средостении отмечается редко, так же как и тромбозы крупных сосудов. Плеврит (транссудат) и перикардит возникают редко. Диагностические клетки Штернберга при цитологическом исследовании плевральной жидкости обнаруживаются крайне редко, такие находки требуют иммуноморфологической верификации для исключения других крупноклеточных лимфом. У части больных плеврит, перикардит, а также умеренное диффузное увеличение печени могут возникать при сдавлении верхней полой вены увеличенными лимфатическими узлами без специфического поражения этих органов.

При смешанно-клеточном варианте кЛХ 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, костный мозг, печень – по лимфатическим сосудам из региональных лимфатических узлов. Чаще всего поражаются легкие (около 20–30% случаев) и селезенка (15%), 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 очагового поражения головного мозга (0,02%, как правило, имеется связь с твердой мозговой оболочкой и/или костными структурами), почек, молочных желез, яичников, других органов. При крупных конгломератах возможно прорастание в близлежащие ткани и органы: легкие, кожу, плевру, перикард, щитовидную железу, желудок. 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 (бутадиион, индометацин, вольтарен и др.). Проливные поты могут сопровождать лихорадку или возникать самостоятельно. Нередко к этим симптомам присоединяется прогрессирующее похудание. Кроме того, у части больных может возникать 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 про-

цесса и не являются специфическими. Повышение уровня ЛДГ встречается редко, так же как и повышение уровня щелочной фосфатазы.

Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина

НЛПЛХ 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 кЛХ, при НЛПЛХ 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**). Так как классификация разрабатывалась для проведения радикальной лучевой терапии (ЛТ), то при установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor и при формировании полей для проведения ЛТ используется понятие «зона» (zone) (**рис. 9**).

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

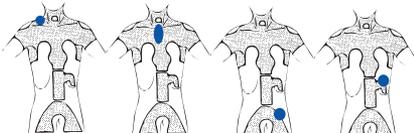
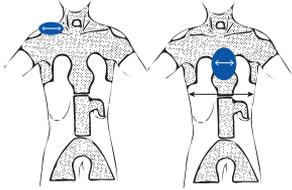
Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹	
----------	---	--

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

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 °С 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 	
S	Поражение селезенки (при I–III стадиях)	

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

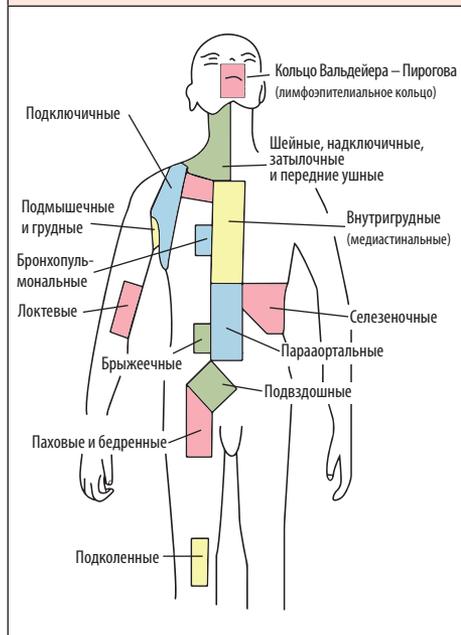
<p>X**</p>	<p>Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см по максимальному диаметру или медиастинально-торакальный индекс⁵ более 1/3</p>	
<p>¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки. 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, червеные 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 экстра nodального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, т. к. определяет выбор более интенсивной терапии.</p>		

Последние два десятилетия показали ведущее значение принципа выбора интенсивности терапии при ЛХ в зависимости от общего объема опухоли. В настоящее время выбор терапии для конкретного пациента при ЛХ осуществляется по целому комплексу факторов, в котором стадия является лишь одной из составляющих. В связи с этим в 2014 г. на рабочем совещании во время 12-й Международной конференции по злокачественным лимфомам в Лугано (12th International Conference on Malignant Lymphoma – ICML) для анатомического описания распространенности заболевания была предложена последняя модификация классификации Ann Arbor (**табл. 2а**).

Независимо от стадии, общая практика выбора терапии заключается в выделении двух больших групп больных:

- группа с ограниченным (стадии I и II, без массивного поражения) объемом опухоли;
- группа с распространенным (стадии III или IV) заболеванием, к которой также относятся больные со II стадией и массивным (bulky) поражением. Массивное поражение

Рисунок 9. Лимфатические зоны



ние при II стадии считается ограниченным или распространенным в зависимости от наличия или отсутствия ряда факторов риска.

Обозначение E для экстранодального поражения актуально только в двух случаях: для констатации ограниченного экстранодального поражения при отсутствии поражения лимфатических узлов (IE) или у пациентов со II стадией заболевания и непосредственным распространением опухоли на прилежащие к пораженным лимфатическим узлам ткани. Обозначение E, так же как и обозначение X (bulky), не используются у пациентов с распространенными III или IV стадиями заболевания.

Таблица 2а. Пересмотренная система стадирования для первичных нодальных лимфом (Лугано, 2014)

Стадии	Зоны поражения	Экстранодальный (E) статус
Локальные: I	Один л/узел или группа соседних л/узлов в одной зоне	Одиночное экстранодальное поражение без вовлечения л/узлов
II	Две или больше зон лимфатических коллекторов по одну сторону диафрагмы	Стадия I или II по нодальному распространению с ограниченным прилежащим (к пораженным л/узлам) экстранодальным вовлечением
II bulky*	II, как указано выше, с массивным поражением л/узлов	Не используется
Распространенные: III	Л/узлы по обе стороны диафрагмы; л/узлы выше диафрагмы с вовлечением селезенки	Не используется
IV	Дополнительное, не прилежащее (к пораженным л/узлам) экстралимфатическое поражение	Не используется
* Л * Лечить ли II bulky стадию как локальную или распространенную, следует определять по гистологии или числу прогностических факторов		

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

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 малого 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 выполнения этого исследования ПЭТ/КТ имеет неоспоримое преимущество перед всеми другими методами лучевой диагностики. Несмотря на высокую информативность метода, ПЭТ/КТ пока остается факультативным методом диагностики, не обязательным в тех регионах России, в которых отсутствуют ПЭТ-центры. На этапе первичного обследования результаты ПЭТ, как положительные, так и отрицательные, имеют высокую (около 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, BEACOPP, EACOPP), 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 предпочтительно проводить первый раз после 2-го цикла ХТ, но не позже 3-го цикла, затем по окончании индукционного курса лечения

¹ Допустимо не выполнять трепанобиопсию только у больных кЛХ, подтвержденной иммуногистохимически, с I–II стадиями, поражением выше диафрагмы, подтвержденным данными 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 кЛХ при I–II стадиях выше диафрагмы и отсутствии признаков поражения костного мозга по данным ПЭТ рекомендуется только в случае выявления изменений в клиническом анализе крови – при наличии цитопении или тромбоцитоза.

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, применявшиеся 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.
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 измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения они обязательно должны учитываться при измерении.

² Дополнительное обследование 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. 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.

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

ПЭТ/КТ для оценки эффективности терапии

Классическая ЛХ сегодня является единственным онкологическим заболеванием, при котором доказано не только прогностическое значение ПЭТ, но и ее значение для коррекции терапии как на ранних этапах лечения, так и по окончании химиотерапевтического этапа. В настоящее время ПЭТ-адаптированная терапия – основное направление для разработки новых программ лечения кЛХ. Поэтому клиницисту необходимо понимать не только принципы правильного выполнения ПЭТ-исследования на различных этапах лечения, но и основные принципы оценки ответа на лечение по данным ПЭТ.

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. 10**). Метод оказался значительно более чувствительным для прогнози-

вания ВБП, 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 не только с эффективностью лечения, но и с техническими аспектами проведения исследования и индивидуальными особенностями метаболизма глюкозы у конкретного 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 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. Оптимальным для ранней оценки эффективности лечения с целью коррекции терапии (деэскалации или эскалации) является выполнение ПЭТ/КТ после 2 циклов химиотерапии. При выполнении ПЭТ/КТ после 3-го или 4-го циклов прогностическое значение негативных результатов исследования аналогично результатам после 2-го цикла, но достоверность позитивных результатов существенно снижается, что может привести к необоснованной эскалации терапии.

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

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

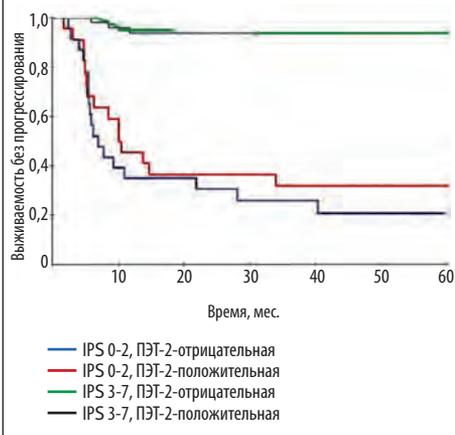


Таблица 4. 5-балльная шкала (Deauville, 2009)

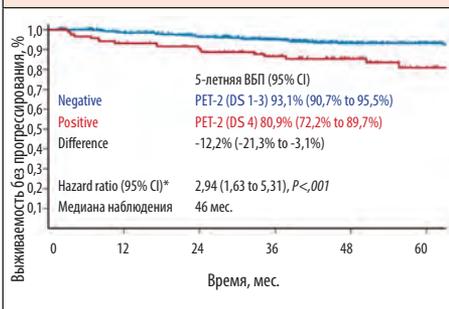
Баллы	Определение
1	Отсутствие накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге
2	Накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизменных отделах средостения
3	Накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не 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

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.

В последние годы в рамках двух протоколов (HD16 и HD18) GHSG (German Hodgkin Study Group – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина) на большом клиническом материале был проведен сравнительный анализ влияния критерия Deauville (Deauville score – DS), равного 1, 2, 3 и 4 баллам, на ВБП при выполнении ПЭТ/КТ после 2-го цикла химиотерапии в первой линии терапии КЛХ. Оба этих исследования показали, что результаты ПЭТ, соответствующие 1, 2 и 3 баллам, означают полный метаболический ответ и свидетельствуют о хорошем прогнозе (**рис. 10а**). Такой порог обеспечивает высокий уровень (>95%) прогностического значения отрицательных результатов ПЭТ.

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, оценен-

Рисунок 10а. Значение степени метаболической активности по шкале Deauville (баллы DS 1–3 против DS=4) при выполнении ПЭТ после 2-х циклов химиотерапии на основании оценки 5-летней ВБП (адаптировано из [104])



ные 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 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.

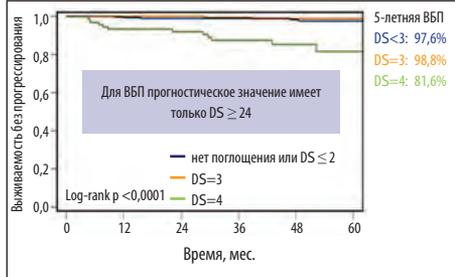
ПЭТ-исследование выполняется не ранее чем через 3 нед. после завершения химиотерапевтического этапа, если планируется ЛТ, но у больных, которым не планируется ЛТ, ПЭТ-исследование следует проводить через 6–8 нед. После проведения ЛТ ПЭТ выполняется через 3–4 мес., которые необходимы для снижения интенсивности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

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).

Анализ влияния значений критерия Deauville (DS 1–2 против DS =3 и DS =4) на 5-летнюю ВБП (протокол HD17 GHSG) показал, что при выполнении ПЭТ после полного завершения первичного лечения (ХТ или химиолучевой терапии) результаты, соответствующие 1–3 баллам, характеризуют полный метаболический ответ и констатируют полную ремиссию, независимо от наличия или отсутствия резидуальной массы (рис. 36).

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

Рисунок 106. Значение степени метаболической активности по шкале Deauville (баллы DS<3, DS=3, DS=4) при выполнении ПЭТ после 2-х циклов химиотерапии на основании оценки 5-летней ВБП (адаптировано из [105])



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 накоплении 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 могут имитировать 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. В большинстве случаев он не сопровождается ухудшением клинического состояния.

На ПЭТ/КТ-сканах, 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 лимфоид-

ных 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).

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 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 ИЛИ</p> <p>КТ \geq 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 ИЛИ</p> <p>КТ: снижение SPD целевых измеряемых узлов и/или экстранодальных очагов $<$50% от исходного. 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 ИЛИ</p> <p>КТ: увеличение размеров целевого лимфоузла со следующими условиями: наибольший диаметр более 1,5 см</p> <p>И увеличение PPD \geq 50%</p> <p>И увеличение наибольшего или наименьшего диаметра $>$0,5 см для очагов \leq2 см, \geq1,0 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 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.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

Классическая лимфома Ходжкина

Таблица 6. Прогностические группы для выбора терапии при классической лимфоме Ходжкина		
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	GHSГ	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
GHSГ (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 или размеры опухолевого конгломерата более 10 см по максимальному диаметру **СОЭ > 30 мм/ч при стадии В и СОЭ > 50 мм/ч при стадии А по Панченкову (>35 или >65 по Вестергрену)		

После завершения стадирования больной 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.13). В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ) (International Prognostic Score – IPS) (табл. 7).

При определении прогностической группы используется понятие «область поражения» (area), которое может включать несколько зон (рис. 11, 12).

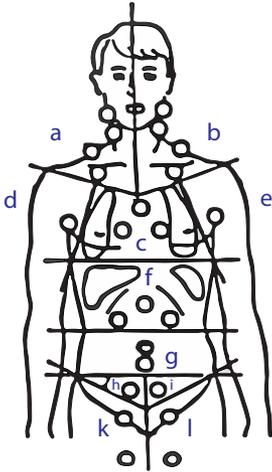
В России наибольшее распространение получила система определения прогностических групп GHSГ (табл. 6, рис. 13).

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/мм³
 Лимфопения <8% при подсчете формулы крови или <600/мм³

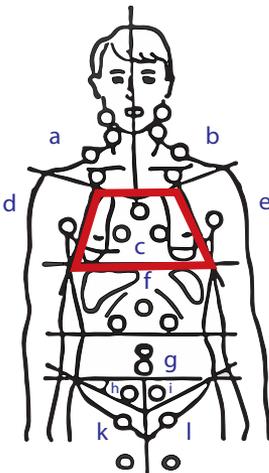
Рисунок 11. Области (area) лимфатических коллекторов для определения прогностической группы по системе GHSG (адаптировано из [47])



Перечень областей:

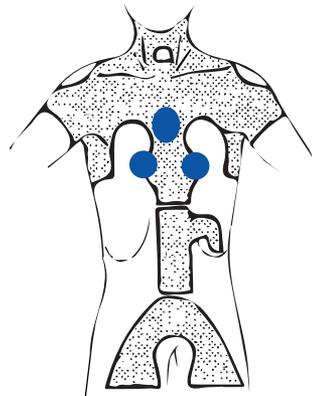
- a.** правые шейные + правые над-/подключичные лимфатические узлы;
- b.** левые шейные + левые над-/подключичные лимфатические узлы;
- c.** лимфатические узлы правого/левого корня + медиастинальные;
- d.** правые подмышечные лимфатические узлы;
- e.** левые подмышечные лимфатические узлы;
- f.** верхние 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 (area) лимфатических коллекторов	Ранние стадии, неблагоприятный прогноз			
Высокая СОЭ				
Массивные лимфоузлы в средостении	Распространенные стадии*			
Стадия E				

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

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**).

Рисунок 14. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от МПИ у больных с распространенными стадиями КЛХ (адаптировано из [13])

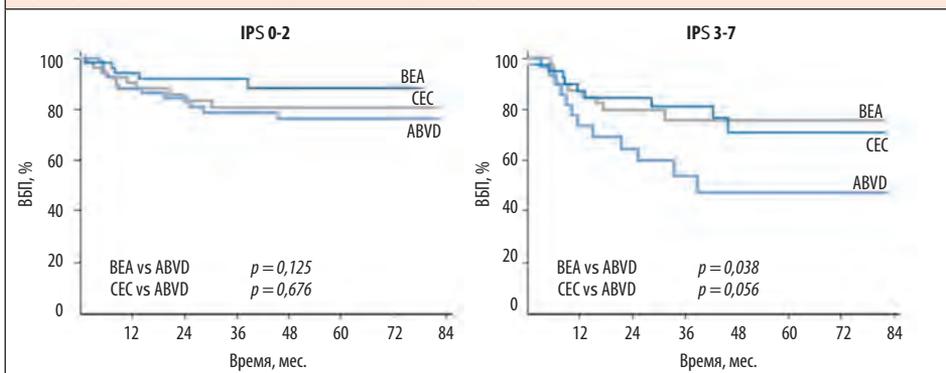
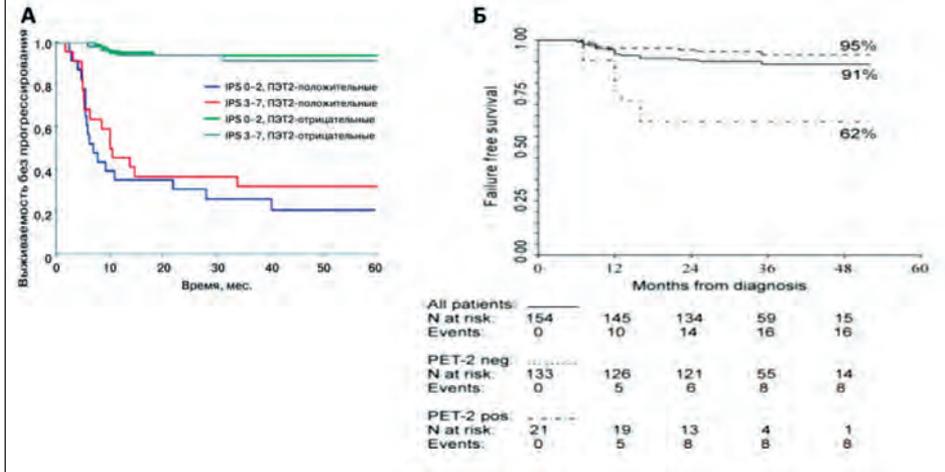


Рисунок 15а. Выживаемость без прогрессирования больных с распространенными стадиями КЛХ согласно результатам ПЭТ после 2-го цикла полихимиотерапии и международному прогностическому индексу (IPS) (адаптировано из [59])

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



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 для больных со стадиями I – IIA и IB с массивными конгломератами и/или стадией E, если выполнение ПЭТ невозможно, но предстоит 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-положительными результатами – 4 цикла BEACOPP-эскалированный вместо продолжения лечения по схеме ABVD – увеличила выживаемость, свободную от неудач лечения (ВСНЛ), с 28% до 62% (**рис. 15 а, б**).

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

ный или BEACOPP-14 приводит к значительному повышению эффективности лечения – 3-летняя ВВП увеличивается до 62–66%.

Целью исследований, проводимых в настоящее время, является снижение токсичности терапии без потери ее эффективности. Инструментом для достижения этой цели стала ПЭТ-адаптированная терапия. В частности, в большом количестве проспективных протоколов изучается возможность использования данных промежуточной ПЭТ (выполненной накануне 3-го цикла ХТ – ПЭТ-2) для коррекции терапии в зависимости от результатов ПЭТ-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. Подробнее подтвержденная возможность коррекции терапии по результатам ПЭТ-2 и ПЭТ после окончания химиотерапевтического этапа будет освещена в соответствующих разделах.

Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина

В связи с низкой популяционной заболеваемостью и ограниченным числом наблюдений прогностические группы для НЛПЛХ не выделены.

Принятые для КЛХ факторы риска и прогностические группы для выбора терапии при НЛПЛХ 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 ABVD.

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

ЛЕЧЕНИЕ

Первая линия терапии

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 современного 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 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 четкого 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.

В последние два десятилетия развитие электронных технологий и молекулярной биологии предоставили новые возможности и открыли новую эру в терапии КЛХ. Доказательство прогностического значения ПЭТ для КЛХ сделало этот метод инструментом, позволяющим корректировать терапию как на химиотерапевтическом этапе, так и по ее окончании для решения вопроса о консолидирующей терапии. ПЭТ-адаптированные программы становятся основой терапии этого заболевания, а публикация первых исследований с включением таргетных препаратов и иммунотерапии в первую линию лечения расширяют возможности для повышения эффективности лечения и снижения его токсичности.

Классическая лимфома Ходжкина

Ранние стадии, благоприятный прогноз

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

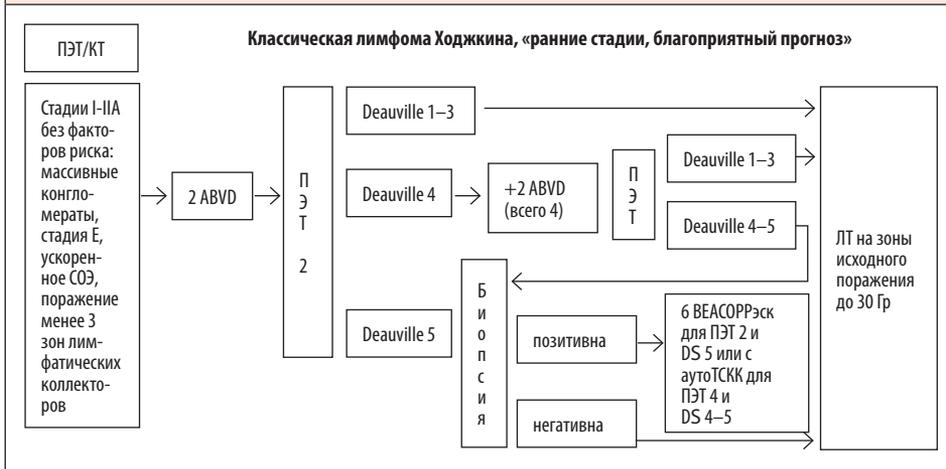
Стандартом лечения ранних стадий КЛХ с благоприятным прогнозом остаются 2–4 цикла полиХТ по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей ЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза – 2 Гр 5 дней в неделю).

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 (**рис. 16**). 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 ЛТ до 20 Гр для этой группы больных, однако медиана наблюдения во всех опубликованных по этой теме исследованиях – менее 5 лет.

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



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 (**рис. 16**).

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) (**рис. 16**).

Для больных с результатами ПЭТ-2, соответствующими 5 баллам по шкале Deauville, и позитивными результатами биопсии в качестве альтернативы высокодозной

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

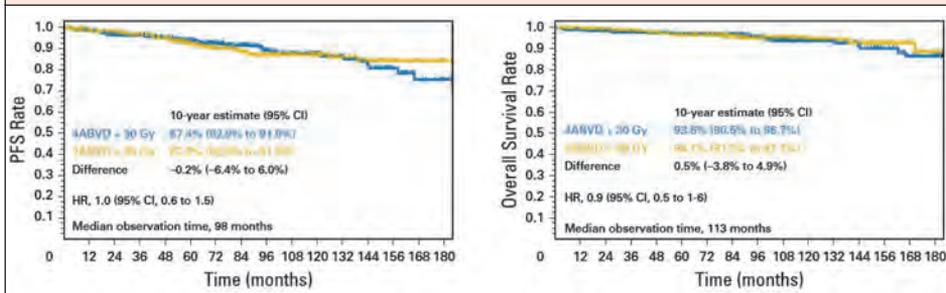


Рисунок 18. Схема выбора терапии для больных с ранними стадиями КЛХ и благоприятным прогнозом, не выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании



химиотерапии (ВДХТ) с аутоТСКК возможно проведение 4–6 циклов ВЕАСОРР-эскалированный с последующей ЛТ. Эффективность такой тактики была показана в исследовании GHSG (**рис. 16**).

Всем больным, не выполнившим ПЭТ/КТ при стадировании, рекомендовано проведение 4 циклов АВВД (**рис. 18**). Если ПЭТ/КТ не может быть выполнена и по окончании 4 циклов АВВД, 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 ремиссии и 36 Гр – при частичной. С остальными больными обсуждается вопрос о продолжении лечения по схемам второй линии с последующей высокодозной консолидацией.

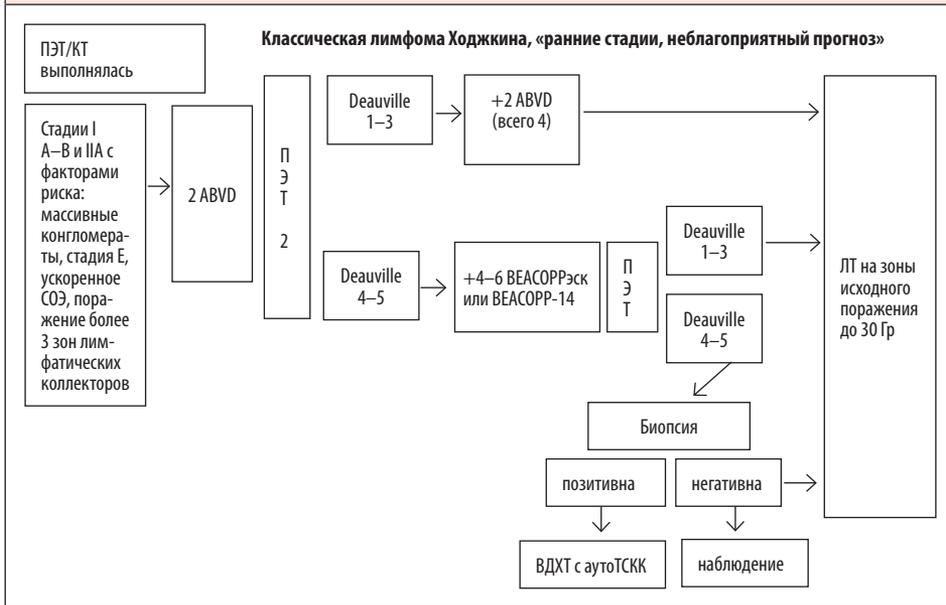
Если ПЭТ/КТ выполнена только после 4 индукционных циклов АВВД, у больных с метаболическим ответом, соответствующим 1–3 баллам по шкале Deauville, также проводится облучение зон исходного поражения в той же дозе. При результатах ПЭТ/КТ, соответствующих 4–5 баллам по шкале Deauville, рекомендованы выполнение биопсии метаболически активного лимфатического узла и проведение ЛТ при отрицательных результатах ПЭТ или второй линии терапии – при положительных (**рис. 18**).

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.

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



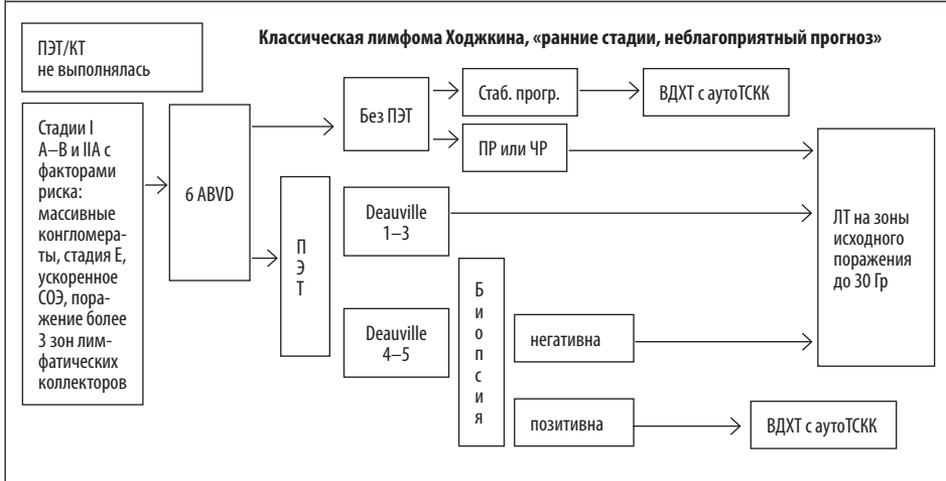
Так же как для больных с благоприятным прогнозом, для всех больных этой группы настоятельно рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ. У тех, кто после тщательно проведенного современного обследования с использованием ПЭТ/КТ строго удовлетворяет критериям «ранние стадии, неблагоприятный прогноз», и с факторами «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 (**рис. 19**).

У больных, не достигших полного метаболического ответа после 2-х циклов АВВД, целесообразна интенсификация терапии – проведение 4–6 интенсивных циклов ВЕАСОРР-эскалированный или ВЕАСОРР-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 – II A и IB стадиями без массивных конгломератов и стадией E кЛХ, не выполнявших стадирующего ПЭТ/КТ-исследования, следует проводить все 6 циклов АВВД (**рис. 20**).

Если ПЭТ/КТ не может быть выполнена и по окончании 6 циклов АВВД, оценка эффекта проводится по критериям Cotswold: при достижении полной или частичной ремиссии выполняется консолидирующая ЛТ на зоны исходного пора-

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



жения в СОД до 30 Гр. С большими, не достигшими полной или частичной ремиссии, и с большими, у которых выявлено прогрессирование, обсуждается вопрос о продолжении лечения по схемам второй линии с последующей высокодозной консолидацией (**рис. 20**).

Если ПЭТ/КТ выполнена после 6 индукционных циклов АВВД, 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 биопсии или второй линии терапии – при положительных (**рис. 20**).

По данным исследования GHSG, уменьшение СОД ЛТ до 20 Гр у больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, получивших ХТ по схеме АВВД, 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 BEA-COPP-эскалированный + 2 цикла АВВД 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 выживаемости, свободной от неудач лечения (ВСНЛ), в рандомизированном исследовании при сравнении программы 2 цикла

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])

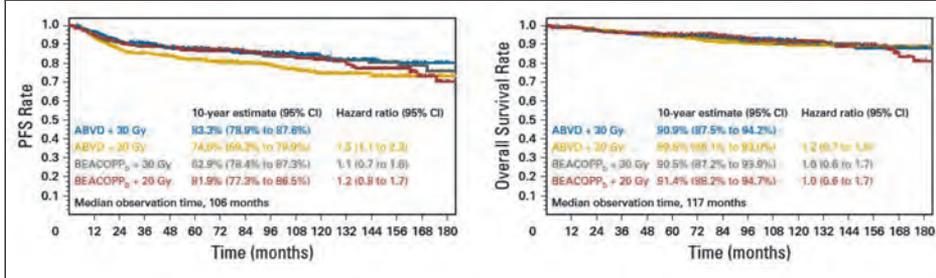


Рисунок 22. Схема выбора терапии для больных с ранними стадиями КЛХ и неблагоприятным прогнозом (стадии IA–B, IIA, массивное поражение и/или стадия E), выполнивших ПЭТ/КТ при стадировании



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.

Сообщается о большей непосредственной токсичности, связанной с терапией 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD, но увеличения смертности и увеличения частоты вторых опухолевых заболеваний, в том числе острых миелоидных лейкозов, 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 – IIА и I В стадиями с массивными конгломератами лимфоузлов в средостении и/или E-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, получивших ХТ по схеме ABVD, даже для больных с негативными результатами ПЭТ после ХТ, т.к. результаты многоцентровых исследований EORTC/ LYSA/FIL, Picardi и UK NCRI RAPID не смогли выделить группу больных, у которых отказ от ЛТ не снижает эффективности лечения. Метаанализ этих исследований подтвердил, что отмена ЛТ при негативных результатах ПЭТ у больных кЛХ с ранними стадиями, получивших полиХТ по схеме ABVD, приводит к увеличению числа рецидивов (рис. 24).

В июне 2020 г. на 25-й конференции EHA Peter Borchman (abstr S101) и в декабре на 62-й конференции ASH Michael Fuchs (abstr 2065) представили результаты многоцентрового проспективного рандомизированного ПЭТ-адаптированного исследования III фазы (протокол HD17 Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина) по лечению первичных пациентов с ранними стадиями кЛХ и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. В этом исследовании впервые показана возможность отказа от ЛТ по результатам ПЭТ после окончания химиотерапевтического этапа у больных ЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом. Все включенные в это исследование больные кЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом получали одинаковую стандартную для Германии химиотерапию по интенсифицированной программе 2+2 (2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD). ПЭТ/КТ после окончания химиотерапии проводилась всем пациентам. В контрольной группе все больные получали стандартную ЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения, неза-

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])

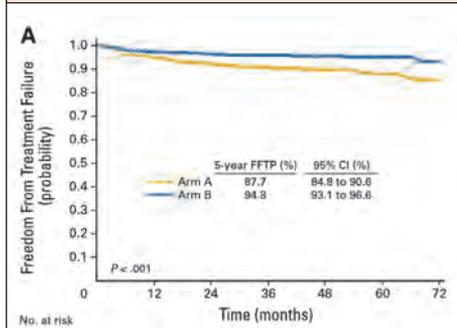
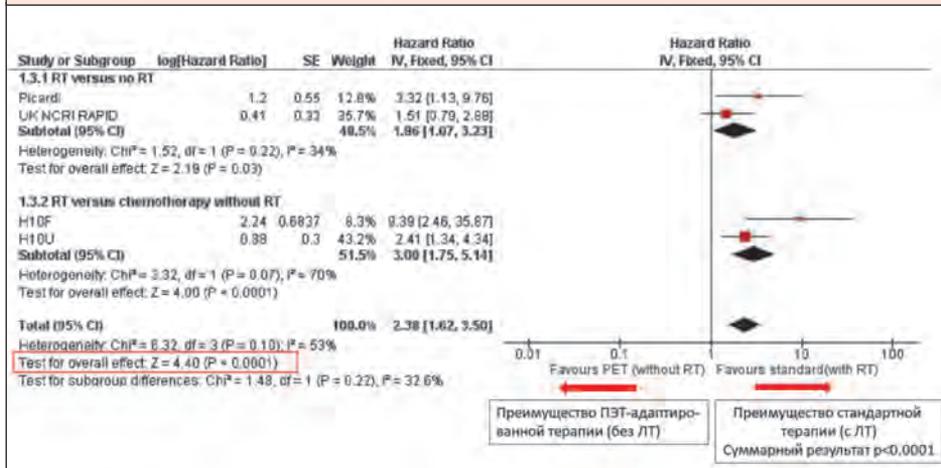


Рисунок 24. Метаанализ сравнения выживаемости до прогрессирования у больных с ранними стадиями кЛХ: отказ от лучевой консолидации у ПЭТ-2-негативных больных (ПЭТ-2-адаптированная терапия) против стандартного химиолучевого лечения. Все пациенты получали химиотерапию по схеме ABVD (адаптировано из [44])



висимо от результатов ПЭТ/КТ. В исследуемой группе ЛТ не проводилась при негативных результатах ПЭТ. Пятилетняя ВБП для ПЭТ-негативных больных составила 97,7% в контрольной группе и 95,9% в исследуемой группе ($p = 0,20$). То есть отказ от ЛТ по результатам ПЭТ после химиотерапевтического этапа у больных кЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом оказался возможным только при более интенсивной химиотерапии. На 62-й конференции ASH исследователи из GHSG анонсировали эту ПЭТ-адаптированную программу как новый для Германии стандарт лечения больных кЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом.

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), а также Клинические рекомендации МЗ РФ 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 различ-

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])

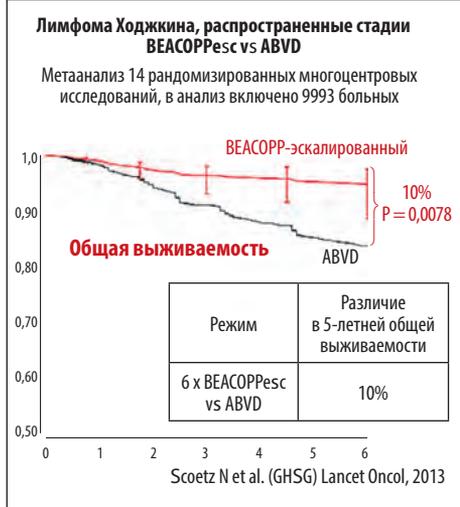
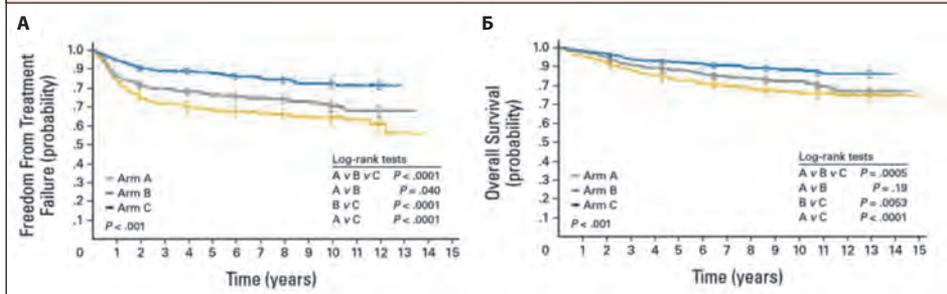


Рисунок 26. Выживаемость, свободная от неудач лечения (а), и общая выживаемость (б) больных с распространенными стадиями ЛХ, протокол GHSg HD9: Arm A – CVPP/ABVD; Arm B – BEACOPPbas; Arm C – BEACOPPesc (адаптировано из [72])



ных этапах терапии, а также возможностью стационара в проведении терапевтической программы – АВВД или одной из интенсивных программ ВЕАСОРР (рис. 27 а, б и 28 а, б). Программа ХТ ВЕАСОРР-базовый в настоящее время не применяется, т.к. при длительном наблюдении (медиана 15 лет) не было выявлено ее преимуществ перед программой CVPP/ABVD ни по ВЧНЛ, ни по ОВ, в отличие от программы ВЕАСОРР-эскалированный, которая значительно превосходит их по обоим показателям (рис. 25, 26).

Больным в возрасте до 60 лет без симптомов интоксикации и с МПИ 0–2 возможно проведение 6 циклов АВВД, если полная ремиссия достигнута после 4-х циклов, или 8 циклов АВВД при достижении лишь частичной ремиссии после 4-х циклов. В последнем случае вместо 4-х дополнительных циклов АВВД возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов АВВД проводятся дополнительно только 2 цикла АВВД (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 АВВД. Подробный алгоритм терапии для больных, которым стадирование проводилось как по результатам ПЭТ/КТ, так и без выполнения ПЭТ/КТ, представлен на рисунках 27а и 27б. Как и при ранних стадиях, у больных, начавших лечение по программе АВВД, ПЭТ/КТ после 2-го цикла позволяет выделить больных с неблагоприятным прогнозом, у которых целесообразно интенсифицировать тера-

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

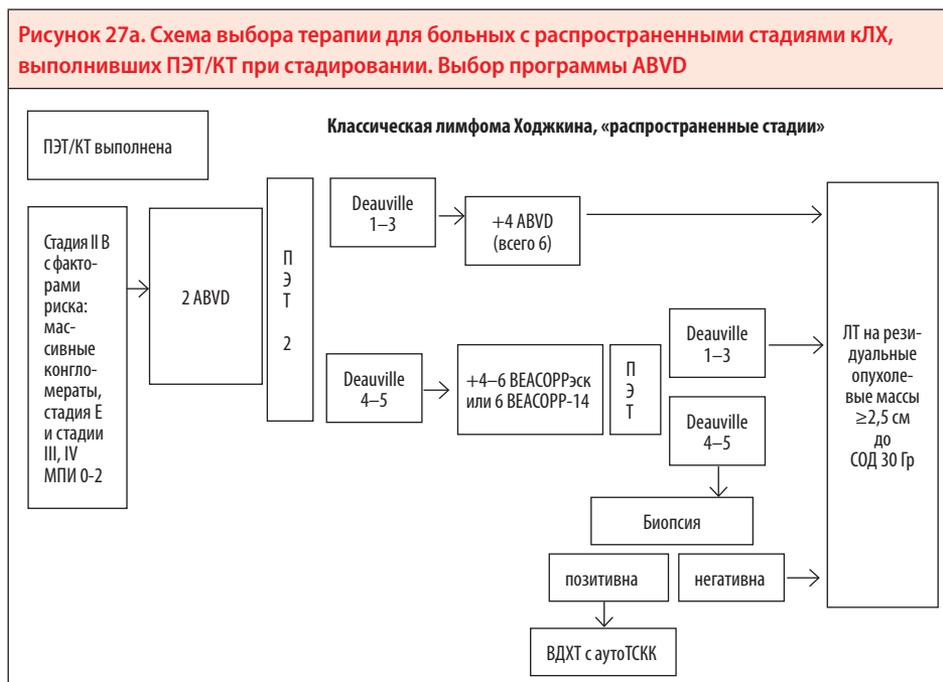


Рисунок 276. Схема выбора терапии для больных с распространенными стадиями КЛХ, не выполнявших ПЭТ/КТ при стадировании. Выбор программы АВВД



пию 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 ВЕАСОРР-14, 6 циклов ВЕАСОРР-эскалированный или 6 циклов ЕАСОРР-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 ВБП, а также ОВ.

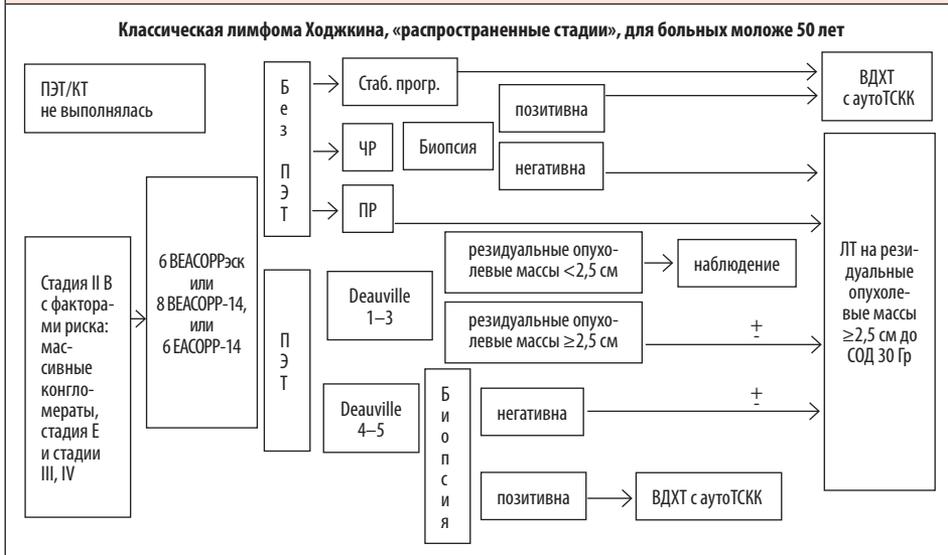
Способность ПЭТ/КТ определять метаболическую активность резидуальной опухоли была использована для оценки активности опухоли после химиотерапевтического этапа с целью принятия решения о проведении консолидирующей ЛТ. Исследование HD15 GHSG показало, что интенсивные программы лечения у больных КЛХ позволяют 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**). В этом исследовании ЛТ проведена только у больных с частичной ремиссией при ПЭТ-позитивных результатах (PET-positive PR). ВБП у больных с ПР по критериям Cotswald и у больных с ЧР и негативными результатами ПЭТ, не получивших ЛТ, оказалась одинаково высокой и статистически значимо лучше, чем ВБП в группе пациентов с ПЭТ-позитивными результатами, получивших облучение ПЭТ-позитивных лимфоузлов (**рис. 29**).

Возможность отказа от консолидирующей ЛТ была показана и в российском протоколе «ЛХМосква 1–3» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ) для пациентов с рас-

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



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



пространенными стадиями КЛХ, в которой химиотерапия включала 6 циклов EACOPP-14. При негативных результатах ПЭТ-2 и размерах остаточной опухоли менее 4,5 см ЛТ не проводилась. Различия в 2-летней ВБП не было выявлено: 89% для больных, получивших только ХТ, и 96% в группе ХТ + ЛТ, $p = 0,2$.

Таким образом, возможность отказа от консолидирующей ЛТ была показана только для больных, получивших интенсивные программы типа BEACOPP, но отказ от консолидирующей ЛТ по результатам ПЭТ после окончания ХТ при лечении по программе ABVD преждевременен – убедительные результаты рандомизированных исследований не представлены.

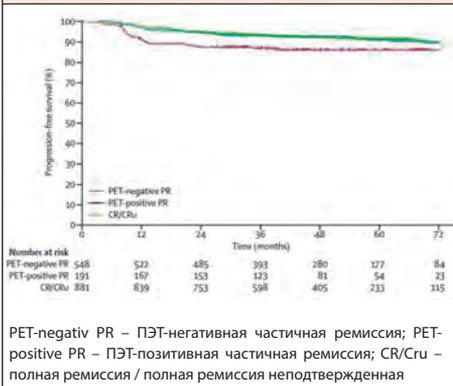
У пациентов с резидуальной опухолью и полным метаболическим ответом по результатам ПЭТ/КТ после окончания химиотерапевтического этапа отказ от ЛТ возможен только после интенсивных программ ХТ BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 при размерах остаточной опухоли 2,5 см и менее.

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

Значительно большее значение, чем при ранних стадиях, ПЭТ-адаптированная стратегия приобрела при лечении распространенных стадий КЛХ. В последние годы несколько крупных рандомизированных протоколов показали возможность деэскалации терапии по результатам ПЭТ-2 при распространенных стадиях КЛХ.

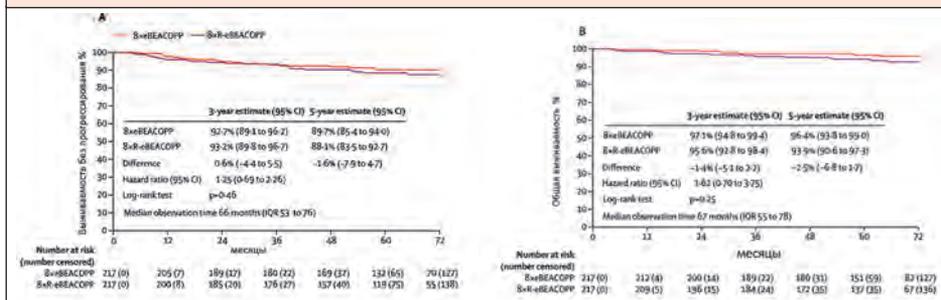
Несмотря на то, что высокое позитивное прогностическое значение ПЭТ-2 было показано для больных, получающих лечение по программе ABVD, интенсивная программа BEACOPP-эскалированный нивелировала позитивное прогностическое значение ПЭТ-2. В протоколе HD18 GHSB больные с распространенными стадиями КЛХ и позитивными результатами ПЭТ-2 продолжали получать интенсивную терапию BEACOPP-эскалированный до 8 циклов. Пятилетняя ВБП 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 8 интенсивных циклов BEACOPP в исследовании HD18 GHSB, не отличалась

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])



PET-negative PR – ПЭТ-негативная частичная ремиссия; PET-positive PR – ПЭТ-позитивная частичная ремиссия; CR/CRu – полная ремиссия / полная ремиссия неподтвержденная

Рисунок 29а. Исследование HD18 GHSG у пациентов с распространенными стадиями кЛХ: ВБП (А) и ОВ (В) в ПЭТ-адаптированной и контрольной группах при ПЭТ-2-положительных результатах (адаптировано из [102])



от выживаемости во всей группе больных (ПЭТ-2поз и ПЭТ-2нег) и составила 96,4% (рис. 29а и 15). Однако добавление ритуксимаба (R-BEACOPP) не улучшило результатов лечения у ПЭТ-2-положительных больных.

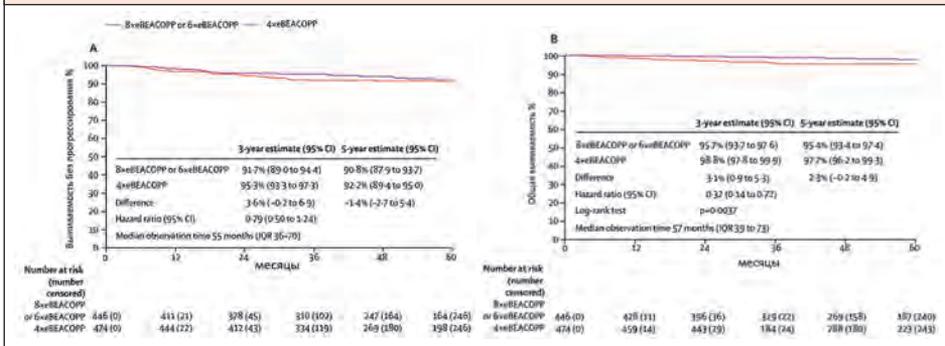
Презентация двух протоколов HD18 из Германии (GHSG) и ANL2011 из Франции (группа LYSA) показала, что принцип интенсивного начала терапии по схеме BEACOPP-эскалированный с последующей деэскалацией при негативных результатах ПЭТ-2 (рис. 29б и 29в) имеет значительное преимущество перед менее интенсивной терапией по схеме ABVD (рис. 15 и 29г) по ВБП и существенно меньшую токсичность по сравнению с 6 циклами BEACOPP-эскалированный (в том числе и по влиянию на фертильность у мужчин и женщин).

В протоколах HD18 и ANL2011 лечение начинается с 2-х циклов BEACOPP-эскалированный, и при негативных результатах ПЭТ-2 в протоколе GHSG консолидация проводится 2 циклами BEACOPP-эскалированный (рис. 29б), а в протоколе LYSA – 4 цикла ми ABVD (рис. 29в).

В протоколе HD18 (GHSG) рандомизация проводилась у больных с распространенными стадиями кЛХ и ПЭТ-2-негативными результатами. В контрольной группе пациенты продолжали получать лечение до 6 или 8 циклов BEACOPP-эскалированный, а в исследовательской ПЭТ-адаптированной группе консолидация ограничивалась 2 циклами (всего пациенты получили 4 цикла) BEACOPP-эскалированный. ЛТ была проведена только у 3% пациентов (по 3% в каждой из групп) с ПЭТ-2-негативными результатами, у которых после окончания ХТ результаты контрольного ПЭТ оказались положительными. При медиане наблюдения 55 мес. 5-летняя ВБП была одинаковой в контрольной и ПЭТ-адаптированной группах и составила 90,8% и 92,2% соответственно, а 5-летняя ОВ статистически значимо оказалась выше в ПЭТ-адаптированной группе, чем в контрольной группе (97,7% против 95,4%, $p = 0,0037$), т. к. в контрольной группе было больше как ранних, так и поздних летальных осложнений лечения (рис. 29б).

В исследовании ANL2011 (LYSA) рандомизация больных с распространенными стадиями кЛХ проводилась до начала терапии, и в контрольной группе все пациенты,

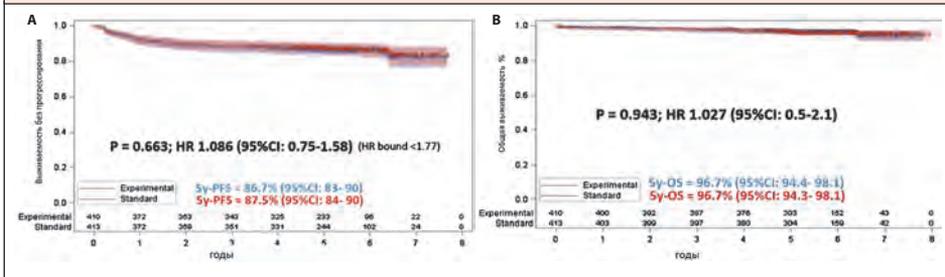
Рисунок 29б. Исследование HD18 GHSG у пациентов с распространенными стадиями кЛХ: ВБП (А) и ОВ (В) в ПЭТ-адаптированной и контрольной группах при ПЭТ-2- негативных результатах (адаптировано из [102])



независимо от результатов ПЭТ-2, получали стандартную терапию 6 циклами ВЕА-СОРР-эскалированный. В ПЭТ-адаптированной группе у пациентов с ПЭТ-2-негативными результатами консолидация проводилась 4 циклами АВВД, а у больных, не достигших полного метаболического ответа при ПЭТ-2, продолжалась терапия по схеме ВЕАСОРР-эскалированный до 6 циклов. Проведение лучевой терапии не планировалось ни в одной из групп. Деэскалация терапии по результатам ПЭТ-2 была осуществлена у 84% больных в ПЭТ-адаптированной группе. При медиане наблюдения 67,2 мес. 5-летняя ВБП в ПЭТ-адаптированной и стандартной группах не различалась (86,7% и 87,5% соответственно, $p = 0,663$), так же как и ОВ (96,7% и 96,7%, $p = 0,943$) (рис. 29в). В группе всех ПЭТ-2-негативных больных ВБП составила 92,5%.

Необходимо подчеркнуть, что достижение таких высоких результатов при выполнении ПЭТ-адаптированных программ было доказано только при использовании схе-

Рисунок 29в. Исследование ANL2011 LYSA у пациентов с распространенными стадиями кЛХ: ВБП (А) и ОВ (В) в ПЭТ-адаптированной экспериментальной (ВЕАСОРР-эскалированный x 2 + АВВД x 4 при ПЭТ-2нег и ВЕАСОРР-эскалированный x 8 при ПЭТ-2поз) и стандартной (ВЕАСОРР-эскалированный x 6 для всех) группах (адаптировано из [109 и 110])

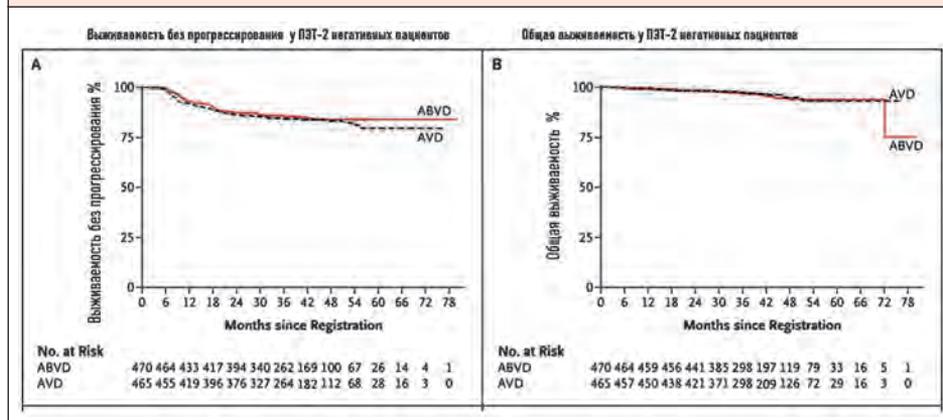


мы BEACOPP-эскалированный. Исследований, показавших возможность достижения аналогичных результатов при использовании схемы BEACOPP-14, так же как и при использовании схемы EACOPP-14, не опубликовано.

В английском исследовании RATHL была показана возможность отмены блеомицина при негативных результатах ПЭТ-2 у больных КЛХ с распространенными стадиями (рис. 29г). Целью этого исследования было снижение пульмональной токсичности у пациентов с КЛХ. Все больные начинали лечение по схеме ABVD, и после 2-х циклов ХТ пациенты с ПЭТ-2-негативными результатами рандомизировались на 2 группы. Одна группа продолжала получать ХТ полными циклами ABVD еще 4 цикла (всего 6 циклов), а во второй группе исключался блеомицин и лечение продолжалось по схеме AVD – 4 цикла. ЛТ не входила в план лечения и была выполнена у 2,6% пациентов из группы ABVD и у 4,3% из группы AVD по решению лечащего врача. При медиане наблюдения 41,2 мес. 3-летняя ВБП не различалась в группах пациентов, получивших как полную программу лечения, так и деэскалированную (85,7% и 84,5%), так же как и ОВ (97,2% против 97,6%). Таким образом, это исследование показало возможность снижения токсичности ХТ по схеме ABVD при негативных результатах ПЭТ-2.

Эта программа может с успехом применяться у больных старшей возрастной группы и у пациентов с хроническими заболеваниями легких, но только при обязательном выполнении стадирующего ПЭТ и ПЭТ-2. Однако при назначении этой программы у молодых пациентов следует помнить, что ОВ у больных с распространенными стадиями КЛХ при лечении по схеме ABVD ниже, чем при проведении интенсивных программ ХТ типа BEACOPP, а 3-летняя ВБП в протоколе RATHL оказалась ниже, чем 5-летняя ВБП, в аналогичной группе больных в протоколах HD18 и AHL2011 (92,2% и 92,5% соответственно), что еще раз подчеркивает преимущество начала терапии с интенсивных программ с последующей деэскалацией при негативных результатах ПЭТ-2.

Рисунок 29г. Деэскалация схемы ABVD после 2-го цикла (отмена блеомицина) у ПЭТ-2-негативных пациентов с распространенными стадиями КЛХ: ВБП (а) и ОВ (в) (адаптировано из [106])



На основании этих исследований на 15-ICML (International Conference on Malignant Lymphoma – Международная конференция по злокачественным лимфомам) в июне 2019 г. в Лугано было признано преимущество принципа начала лечения с интенсивных программ с последующей деэскалацией по результатам ПЭТ-2 в первой линии терапии при распространенных стадиях КЛХ. В последних изданиях ESMO (2018) и NCCN (02.2021) все эти программы рекомендуются как альтернативные для лечения распространенных стадий КЛХ.

ESMO (2018) и NCCN (02.2021) рекомендуют еще одну альтернативную программу для первой линии терапии распространенных стадий КЛХ – схему A-AVD (BV-AVD). Рандомизированное исследование ESHELON-1, опубликованное в конце 2017 г., показало возможность повышения эффективности и снижения токсичности терапии при замене в схеме ABVD блеомицина на таргетный препарат брентуксимаб ведотин (Адцетрис) для пациентов с III и IV стадиями КЛХ: 2-летняя выживаемость составила 82% против 77% ($p = 0,04$). При увеличении медианы наблюдения до 55,6 мес. статистическое значение преимущества схемы A-AVD (Адцетрис + AVD) перед «золотым стандартом» – схемой ABVD увеличилось до 0,002 (**рис. 29д**). У больных с ПЭТ-2 полным метаболическим ответом, получивших A-AVD, 5-летняя ВБП была еще выше и достигла 84,9%.

В Российских клинических рекомендациях МЗ РФ 2020 г. указывается, что для пациентов старше 18 лет с IV стадией «КЛХ, подтвержденной иммуногистохимически, которым показано, но невозможно проведение или продолжение интенсивных программ ХТ первой линии, или имеющим высокий риск развития пульмонита при применении блеомицина, в качестве варианта терапии первой линии рекомендована комбинация брентуксимаба ведотина с ХТ по схеме AVD – режим BV-AVD» (зарегистрировано в августе 2019 г.) (**табл. 8**).

Эпидемия COVID-19 расширила показания к применению схемы BV-AVD, т.к. в ряде случаев использование интенсивных схем у пациентов с распространенными стадиями КЛХ связано с повышенным риском инфицирования больных вирусом на фоне развития синдрома лизиса опухоли при массивных поражениях, а также в период глубокой цитопении.

Модификация схемы BEACOPP-эскалированный с заменой блеомицина и винкристина на брентуксимаб ведотин в исследовании II фазы при предварительной оценке также показала высокую эффективность, сопоставимую с эффективностью схемы BEACOPP-эскалированный, но существенно более низкую токсичность этого варианта BEACOPP – схемы BrECADD, однако отдаленные результаты этого исследования пока не опубликованы.

Рисунок 29д. ESHELON-1: 5-летняя ВБП больных с III и IV стадиями КЛХ – A-AVD против ABVD (адаптировано из [112])

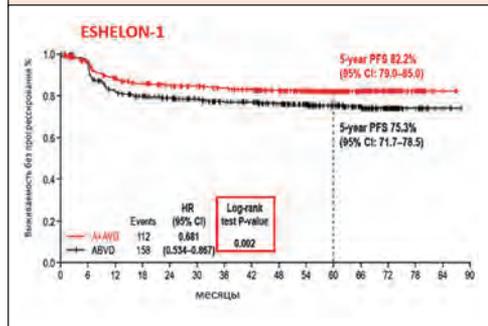


Таблица 8. Преимущественные показания для назначения схемы BV-ABD в первой линии у больных с распространенными стадиями КЛХ (адаптировано из [113])

Возраст	Характеристики профиля
Любой	<ul style="list-style-type: none"> • Любые противопоказания к блеомицину* • Показания к интенсификации терапии (≥ 3 факторов неблагоприятного прогноза) при наличии противопоказаний к интенсивным режимам (BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP-14) • Показания к интенсификации терапии при недостаточном ответе в процессе лечения по схеме ABVD и невозможности проведения BEACOPP-подобных режимов • Невозможность поддержания дозовой интенсивности терапии при использовании BEACOPP-подобных режимов • Лечение ВИЧ-инфицированных больных
<p>*Пневмониты любого генеза, хронические заболевания легких (ХОБЛ, астма тяжелого течения и другие), лучевая терапия на область грудной клетки в анамнезе, выраженное снижение ФВД, реакция на введение блеомицина</p>	

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 – одного введения винкоалкалоидов (винбластин) или одного введения 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 больных с серьезной сердечно-сосудистой патологией предпочтительнее выбирать схемы с низкой кумулятивной дозой антрациклинов или не содержащие их.

Поддерживающая терапия

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

Так как около 80% заболевших КЛХ – это люди в молодом возрасте, социально активные, а целью современной терапии первой линии у пациентов с КЛХ является излечение с сохранением качества жизни, с этой точки зрения представляет интерес исследование EORTC-LYSA, в котором проведен анализ девяти исследований, включивший 2037 пациентов с длительной выживаемостью, получивших первую линию терапии в 1964–2004 гг. У 1646 пациентов оценены прерывание и возобновление обучения или работы в процессе лечения и после его окончания. Показано, что более длительная ХТ (≥ 24 против 8–12 нед.) была связана с более низкими и более поздними показателями возобновления работы или учебы, в первую очередь среди женщин и лиц с более низким уровнем образования. То есть при выборе программы первой линии терапии целесообразно учитывать жизненную позицию пациентов и обсуждать с ними выбор программы лечения. Как показывает личный опыт, молодые люди с активной жизненной позицией при обсуждении

с ними преимуществ и недостатков различных программ первой линии отдают предпочтение интенсивным коротким программам с более высокими шансами на излечение.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

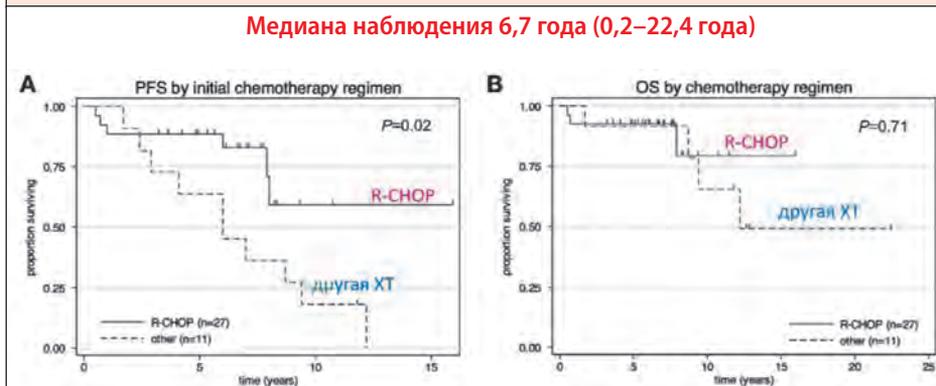
Прогноз при НЛПЛХ в целом благоприятный, особенно при локализованных стадиях. Заболевание характеризуется индолентным течением с поздними рецидивами. Тактика «наблюдай и жди» или хирургическое удаление одиночного лимфатического узла при I стадии НЛПЛХ, принятая в детской практике, у взрослых больных 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 НЛПЛХ, 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 НЛПЛХ 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. В настоящее время четко определена тенденция к использованию локальной лучевой терапии у пациентов с НЛПЛХ только при IA стадии без факторов риска.

У больных с I–II стадиями при наличии В-симптомов, локализованного массивного опухолевого поражения, 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 НЛПЛХ 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**).

Рисунок 30. Преимущество схемы R-CHOP перед другими схемами иммунохимиотерапии при НЛПЛХ (адаптировано из [76])



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

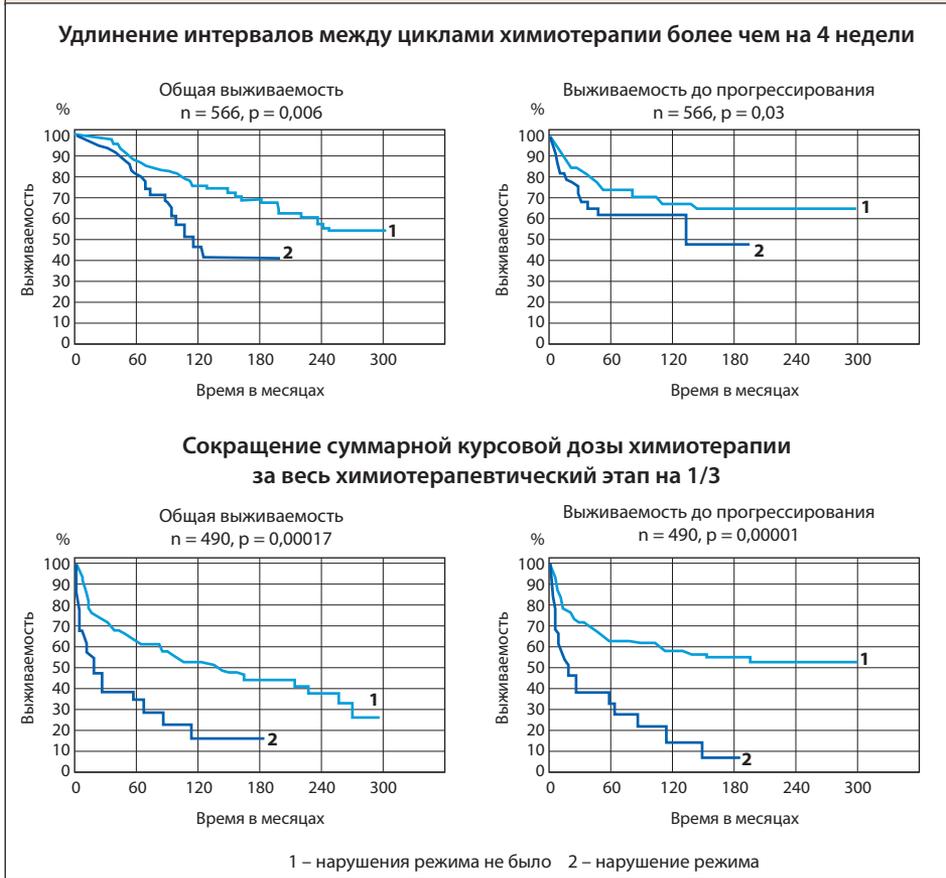
Предложенная GHSg тактика лечения распространенных стадий НЛПЛХ с использованием ПЭТ-адаптированного алгоритма и интенсивной терапии по схеме BEACOPP-эскалированный, принятого в Германии для кЛХ, остается предметом дискуссии из-за повышенного риска тяжелых острых и поздних осложнений такой терапии. Однако такая тактика может быть оправданной для пациентов с генерализованными стадиями и с массивным опухолевым поражением селезенки и вовлечением костного мозга, имеющих высокий риск трансформации в крупноклеточную В-клеточную лимфому [132].

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. (до 6 нед. – 42 дней) или аналогичный интервал между окончанием ХТ и началом ЛТ приводят к значительному снижению как ВБП, так и ОВ (рис. 31).

Необходимость соблюдения определенной длительности интервалов между циклами ХТ и перед ЛТ для достижения стойкого и воспроизводимого эффекта терапии объясняет модель развития резистентности опухолевых клеток – модель Goldie-Coldman (рис. 31а). Эти авторы описали математическое соотношение между лекарственной чувствительностью опухоли и спонтанной частотой мутаций в опухолевых клетках в процессе лечения. Увеличение интервала между повторными введениями химиопрепаратов с одинаковым механизмом действия до 40 дней и более приводит к появлению резистентного клона. Эта математическая модель объяснила неудачу чередующихся (альтернирующих) схем ХТ (MOPP-ABVD), в которых интервалы между препаратами с одинаковым механизмом действия достигали 56 дней, и стала обоснованием для разработки более эффективных «гибридных» схем (MOPP/ABVD), а впоследствии и интенсивных программ BEACOPP, в которых все комбинации препаратов с разным механизмом действия вводятся в коротком временном промежутке в начале курса лечения (в 1–8-й дни) и затем повторяются с коротким (2-недельным или менее) интервалом, чтобы преодолеть резистентность опухоли.

Лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения 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 для схем BEACOPP-14 и EACOPP-14 и 21-й день для схемы BEACOPP эскалированный), 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

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

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, 7, 10 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 про-

водится редукция доз по той же схеме, что и при длительной нейтропении. Воспроизводимость любой программы лечения ЛХ зависит также от соблюдения объема терапии, т.е. от соблюдения не только полных разовых доз, но и от достижения полных курсовых доз (рис. 31). В протоколе HD15 GHSG констатировано отсутствие различия в ОВ при лечении пациентов с распространенными стадиями кЛХ, получавших лечение по программам 6 циклов BEACOPP-эскалированный и 8 циклов BEACOPP-14, и выявлено небольшое различие по ВБП (рис. 316).

В мировой практике из всех вариантов программы BEACOPP в настоящее время используется только программа 6 циклов BEACOPP-эскалированный, но в Российской Федерации наиболее широкое распространение получила программа BEACOPP-14, при этом в большинстве случаев ограничиваются 6 циклами BEACOPP-14 вместо 8 циклов. Однако при выполнении только 6 циклов BEACOPP-14 следует знать, что суммарные курсовые дозы базовых препаратов (этопозид, адрибластин, циклофосфан) будут снижены на 30–50% относительно программы 6 циклов BEACOPP-эскалированный, что предполагает снижение эффективности терапии (табл. 9). Причем доза адрибластина, наиболее активного препарата, становится даже на 50% ниже, чем в менее эффективном «золотом стандарте», программе ABVD. В программе EACOPP-14 снижение доз этопозид и циклофосфана компенсировано повышением суммарной курсовой дозы адрибластина до дозы, применяемой в 6 циклах ABVD (табл. 9).

Рисунок 31а. Модель развития резистентности опухолевых клеток Goldie-Coldman. I – интервал между введениями цитостатика 10–15 дней; II – интервал между введениями цитостатика 14–20 дней; IV – интервал между введениями цитостатика более 40 дней – формирование резистентного клона

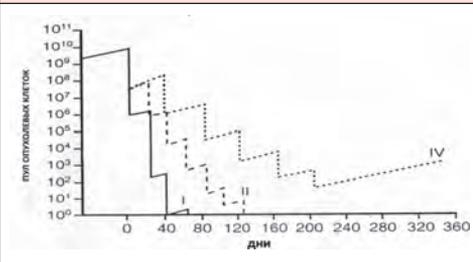


Рисунок 316. Протокол HD15 GHSG: ОВ (А) и ВБП (Б) у больных с распространенными стадиями кЛХ, получавших лечение по программам 8 циклов BEACOPP-эскалированный, 8 циклов BEACOPP-14 и 6 циклов BEACOPP-эскалированный (адаптировано из [74])

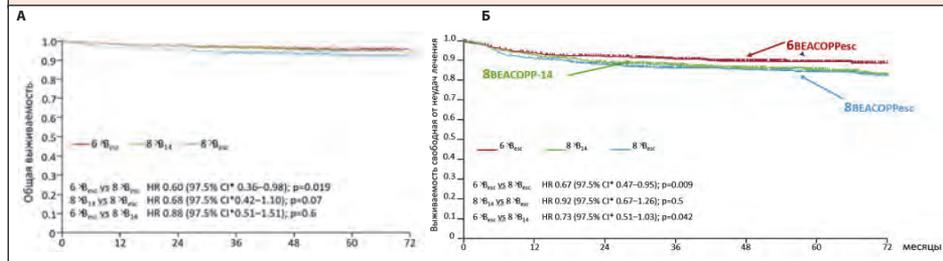
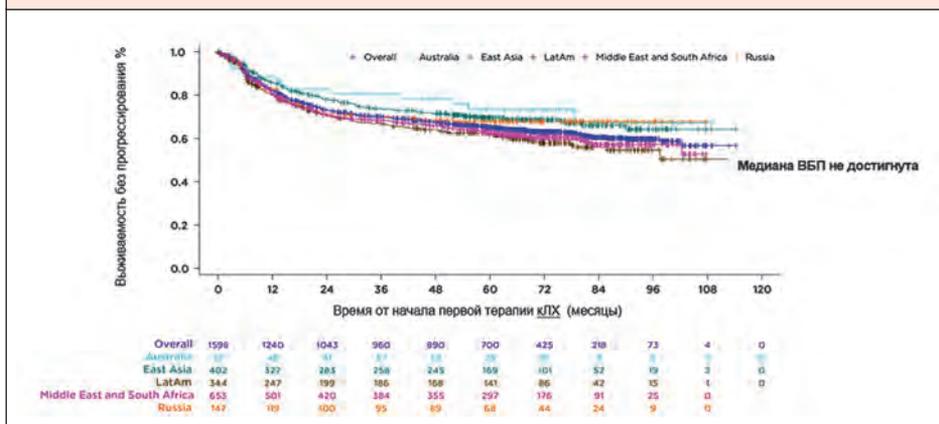


Таблица 9. Соотношение суммарных курсовых доз химиопрепаратов в программах 6 циклов BEACOPP-эскалированный, 8 циклов BEACOPP-14, 6 циклов BEACOPP-14 и 6 циклов EACOPP-14

	BEACOPP-эск 6 циклов	BEACOPP-14 8 циклов	BEACOPP-14 6 циклов	% снижения курсовой дозы	EACOPP-14 6 циклов
Блеомицин	60 мг/м ²	80 мг/м ²	60 мг/м ²		–
Этопозид	3600 мг/м ²	2400 мг/м ²	1800 мг/м ²	50%	1800 мг/м ²
Адриабластин	210 мг/м ²	200 мг/м ²	150 мг/м ²	30%	300 мг/м ²
Циклофосфан	7500 мг/м ²	5200 мг/м ²	3900 мг/м ²	48%	3900 мг/м ²
Онковин	12 мг/м ²	16 мг/м ²	12 мг/м ²		12 мг/м ²
Прокарбазин	4200 мг/м ²	5600 мг/м ²	4200 мг/м ²		4200 мг/м ²
Преднизолон	3360 мг/м ²	2240 мг/м ²	1680 мг/м ²		1680 мг/м ²
Длительность курса	18 недель	16 недель	12 недель		12 недель

Рисунок 31в. Популяционное исследование В-HOLISTIC выживаемости без прогрессирования от начала первой линии терапии кЛХ в различных регионах мира (адаптировано из [115])



Актуальность обсуждения адекватности выполнения программ лечения при кЛХ подчеркивают представленные в декабре 2020 г. на 62-й конференции ASH результаты популяционного исследования ОВ больных (исследование В-HOLISTIC), у которых кЛХ была диагностирована в интервале между январем 2010 г. и декабрем 2013 г. в различных регионах мира. Анализ ОВ выполнен вне зависимости от проведенного лечения. Популяционная ОВ оказалась существенно ниже ОВ, показатели которой публикуются в международных протоколах, где режим выполнения терапии со-

блюдается очень строго. Данные исследования B-HOLISTIC свидетельствуют о менее строгом выполнении протокола лечения в региональных клиниках (рис. 31в).

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:

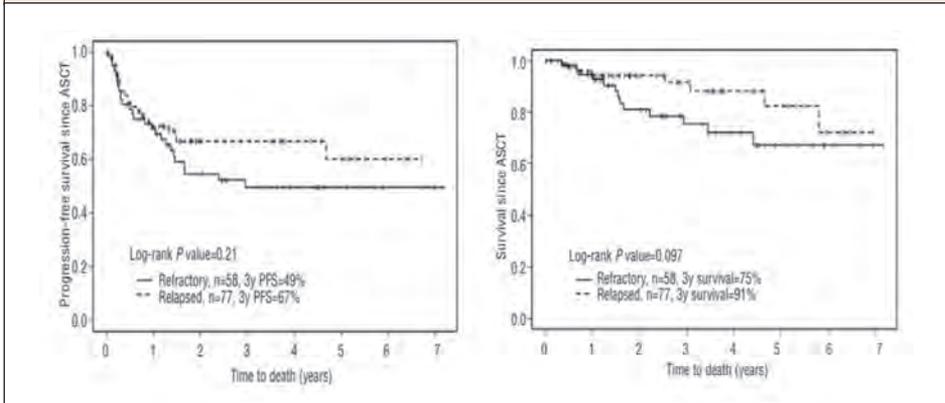
1. Больные с прогрессированием заболевания, не достигшие ПР после первой программы лечения, или с ПР менее 3 мес. после окончания лечения.
2. Больные, у которых ПР сохранялась более 3 мес., но менее 1 года – ранние рецидивы.
3. Больные, у которых ПР сохранялась более 1 года – поздние рецидивы.

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 в рецидиве КЛХ как всех интенсивных схем первой линии, так и стандартных схем второй линии без высокодозной консолидации одинаково малоэффективно. 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 высокодозная химиотерапия (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 иммунофеноти-

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



пическая характеристика заболевания позволяет подобрать таргетную терапию и иммунотерапию в каждом случае.

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

Методом выбора для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и 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 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.

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

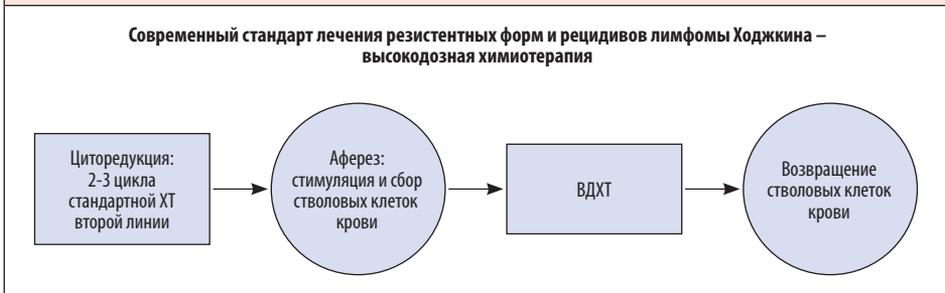
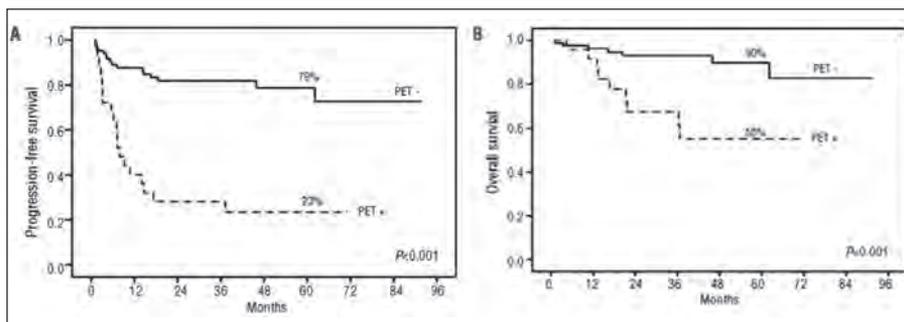


Рисунок 34. Прогностическое значение ПЭТ перед высокодозным этапом (адаптировано из [87])



В отдельных случаях при очень хорошем общем статусе и незначительной коморбидности, после тщательного обследования ВДХТ с аутоТСКК может быть предложена и пациентам в возрастном интервале от 50 до 60 лет по тем же показаниям. ВДХТ с аутоТСКК состоит из трех этапов (рис. 33).

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 DHAP, 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 соответствующее обученный медицинский персонал и оборудование.

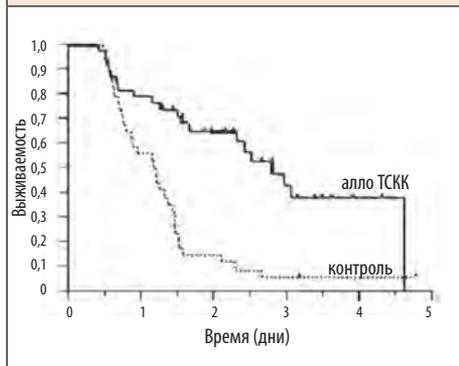
Эти программы лечения позволили почти вдвое увеличить число ПР – до 60–80%, 3-летнюю ВБП – до 40–60% при сравнении с группой больных, продолживших лечение без высокодозной консолидации. Однако различия в 5-летней ОВ менее значимы, т.к. многие больные после неудачи лечения по программам второй линии получают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

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])



залась 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.

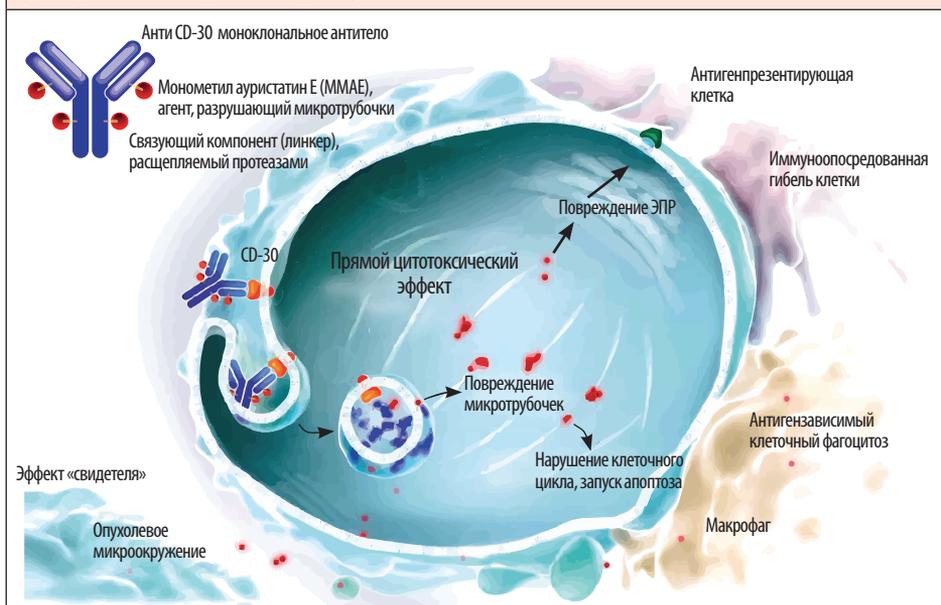
Однако остается достаточно большая группа больных, не кандидатов для ВДХТ с аутоТСКК или аллогенной трансплантации, и больные, у которых рецидив возник после трансплантации. Решению проблемы лечения рецидивов ЛХ после ВДХТ способствовали успехи молекулярной биологии в понимании патогенеза КЛХ, которые 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 (Адцетрис), 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-ре-

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

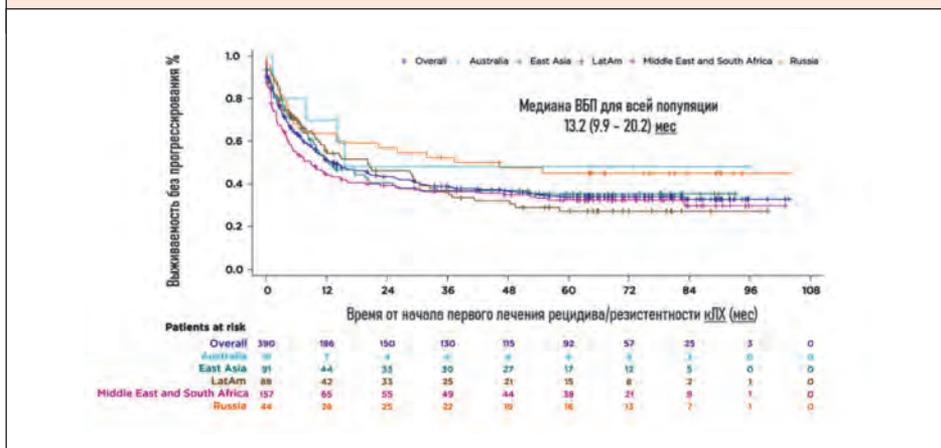


цептором конъюгат поступает в клетку и перемещается к лизосомам. В лизосоме MMAE высвобождается вследствие разрушения линкера. В клетке MMAE ингибирует полимеризацию тубулина, чем блокирует переход клетки из фазы G2 в фазу M клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на этом этапе вызывает апоптоз опухолевой клетки. Запущенный брентуксимабом ведотином целый каскад опосредованных/вторичных эффектов усиливает противоопухолевый эффект.

Уже в первом исследовании в группе больных с рецидивами КЛХ после ВДХТ с аутоТСКК и больных с резистентным или рецидивирующим течением после нескольких линий терапии 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.

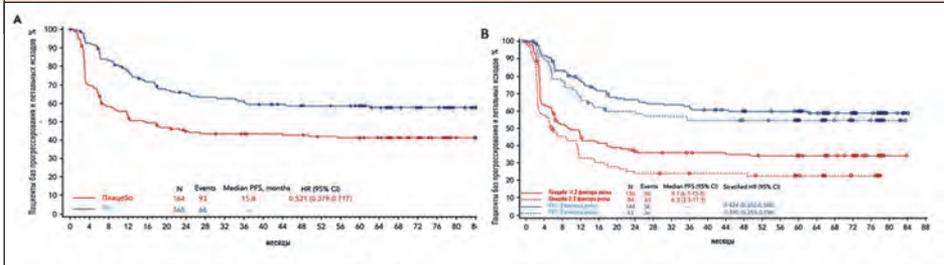
Рисунок 36а. Популяционное исследование В-HOLISTIC выживаемости без прогрессирования от начала терапии первого рецидива кЛХ в различных регионах мира (адаптировано из [115])



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 при рецидивах, в т.ч. при подготовке к ВДХТ с аутоТСКК и аллоТСКК. Большинство исследований (I–II фазы) продолжаются, и пока опубликованы только предварительные результаты, которые показали, что добавление BV к схемам «терапии спасения» почти вдвое увеличивает частоту полных метаболических ответов перед высокодозным этапом. К настоящему времени опубликованы отдаленные результаты только двух из этих исследований с использованием схемы BV-DHAP (2-летняя ВБП – 74%, ОВ – 95%) и схемы BV-ICE (2-летняя ВБП – 82% и ОВ – 98%), показавшие одинаково высокую эффективность. Однако, пока нет результатов III фазы исследований, сочетание BV со схемами «терапии спасения» может рассматриваться только в рамках клинических исследований.

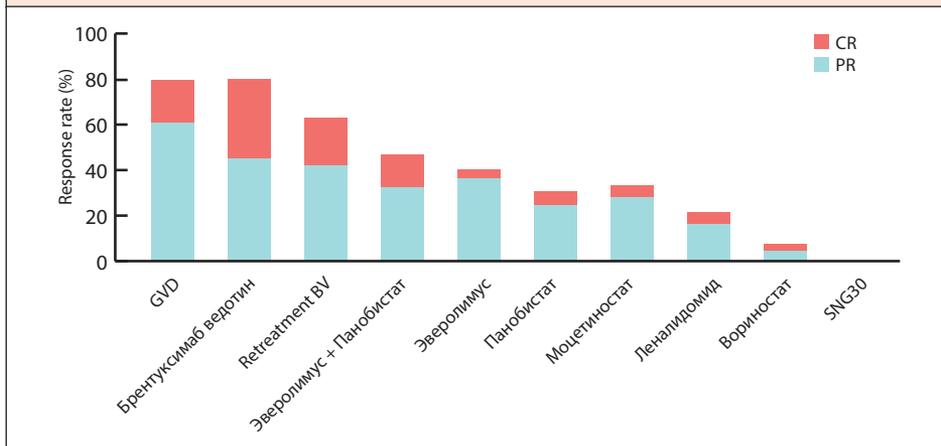
Внедрение в клиническую практику ВДХТ с аутоТСКК улучшило выживаемость больных кЛХ с рецидивами, а клинические исследования показывают возможность увеличения выживаемости вдвое, однако проблема рецидивов после ВДХТ с аутоТСКК по-прежнему остается актуальной. Проведенный в исследовании В-HOLISTIC анализ ВБП больных кЛХ после начала первого лечения рецидива показал существенно более низкие значения ВБП, чем те, которые публикуются в международных протоколах, так же как и при популяционном анализе ОВ после первой программы терапии кЛХ (рис. 36а).

Рисунок 37. Исследование AETHERA: 5-летняя выживаемость без прогрессирования у больных, получавших BV в качестве консолидации после ВДХТ с аутоТСКК, в сравнении с плацебо в группе в целом (А) и в зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов (В) (адаптировано из [81])



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 ведотина 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: 5-летняя ВБП в группе пациентов, получавших брентуксимаб, оказалась статистически значимо выше и составила 59% против 41% в группе получавших плацебо, а медиана до прогрессирования составила 15,8 мес. в группе плацебо и не достигнута в группе, пациентов, получавших BV (**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 (**рис. 37**). 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**).

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

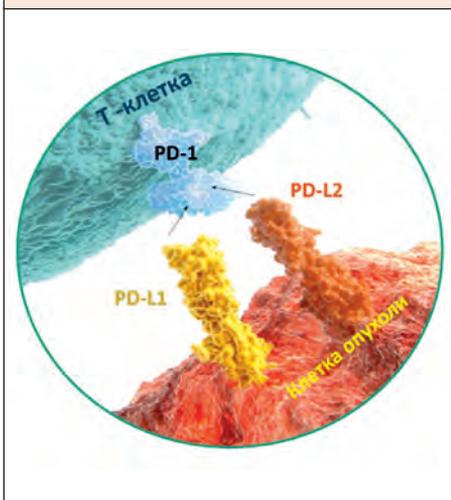


Брентуксимаб ведотин выявил новые возможности в лечении рецидивов КЛХ, но не решил проблему больных, не достигших повторной полной ремиссии, и больных, у которых невозможно провести ВДХТ с аутоТСКК, – медиана ВБП по-прежнему составляет менее 1 года.

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 Т-лимфоцитам, и наличие универсальных генетических изменений в клетках Б-Р-Ш (рис. 7), приводящее к выраженной 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

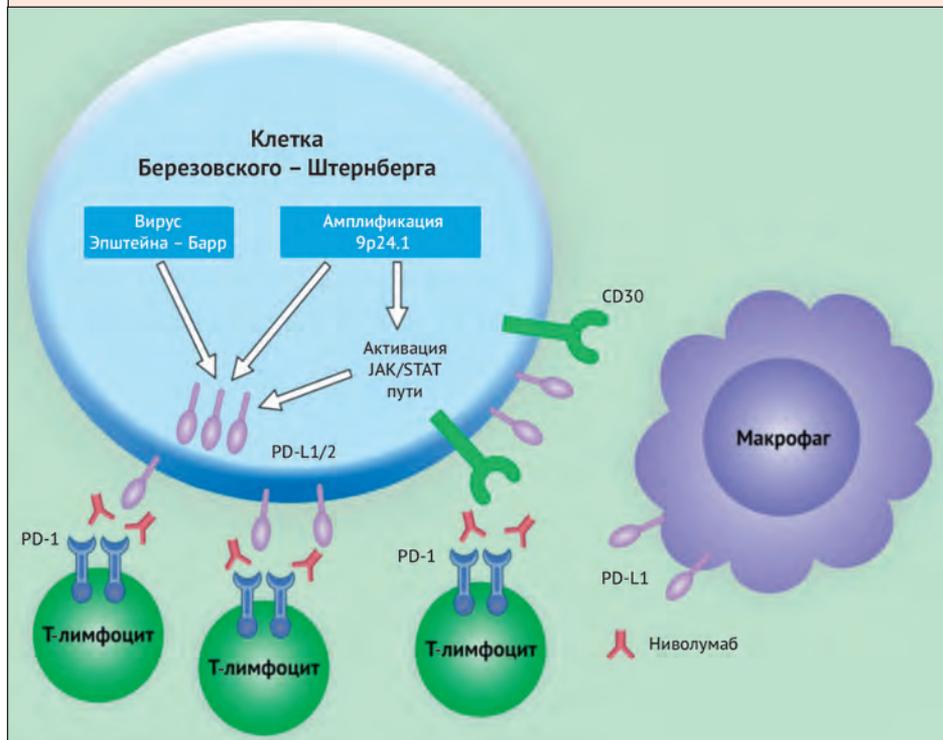
Рисунок 39. Путь передачи опухолевой клеткой сигнала к апоптозу Т-лимфоциту



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 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. 39**).

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. 40**).

Рисунок 40. 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 интратуморальных 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])

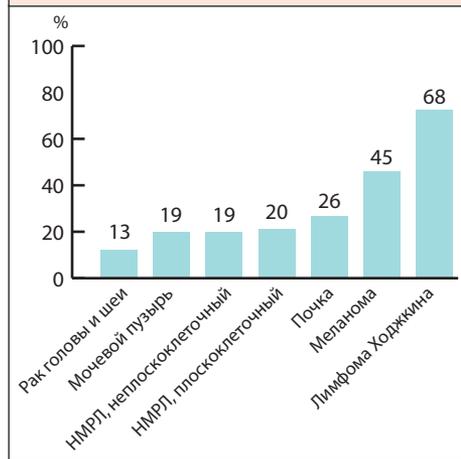


Оба препарата представляют собой моноклональное антитело подкласса IgG4. Ниволумаб является полностью человеческим моноклональным антителом IgG4, а пембролизумаб – гуманизированным моноклональным антителом IgG4. Аминокислотные последовательности пембролизумаба и ниволумаба идентичны более чем на 80%, за исключением варибельных 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 иммуноонкологических 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. 41).

Два исследования II 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 33 мес. медиана без прогрессирования составила 15,1 мес. во всей группе и 34,1 мес. в группе больных с полной ремиссией, но еще более впечатляющие результаты показала ОВ, медиана которой не была достигнута даже в группе пациентов с прогрессированием заболевания, а у больных с пол-

Рисунок 41. Частота ответа различных опухолей на терапию ниволумабом [85]



ной ремиссией составила 92% к 45 мес. Аналогичные результаты получены и в исследовании KEYNOTE-087: при медиане наблюдения 39,5 мес. медиана до прогрессирования составила 13,6 мес., а ОВ, так же как и при ниволумабе, не была достигнута к 45 мес. и составила в общей группе 84,6% на сроке 36 мес.

По данным 17 центров из США и Канады (81 пациент), возможно, феномен высокой ОВ после терапии блокаторами PD-1 у больных с резистентным течением и множественными рецидивами кЛХ

объясняется повышением чувствительности опухоли к последующей ХТ: при рецидиве после терапии блокаторами PD-1 длительность ответа на ХТ в два с лишним раза больше, чем на ХТ до применения блокаторов PD-1 (медиана 5,6 мес. против 2,6 мес. соответственно, $p = 0,0003$).

Оба препарата – ниволумаб и пембролизумаб – зарегистрированы для лечения кЛХ в США и Европе, а также 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 медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво® 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 медицинскому применению лекарственного препарата Китруда® ЛП-003972-100820).

В мае 2020 г. на 2020 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO) и в декабре 2020 г. на 62-й конференции ASH были представлены результаты протокола KEYNOTE-204 по сравнению эффективности пембролизумаба (151 пациент) в монорежиме и брентуксимаба ведотина (153 пациента) в монорежиме у больных с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) кЛХ. В исследование были включены больные с рецидивом после ВДХТ с аутоТСКК и больные с р/р кЛХ после первой линии терапии, не кандидаты на ВДХТ. В исследование включались пациенты как получавшие ранее брентуксимаб ведотин, так и не получавшие его. Рандомизация проводилась по принципу 1:1. При медиане наблюдения 24,7 мес. медиана до прогрессирования составила 13,2 мес. для пембролизумаба и 8,3 мес. для ВВ, $p = 0,00271$ (рис. 41а). При сравнительном подгрупповом анализе выявлено пре-

Рисунок 41а. Выживаемость до прогрессирования по оценке исследовательского центра больных с рецидивирующим/рефрактерным течением кЛХ, получавших пембролизумаб и брентуксимаб ведотин в исследовании KEYNOTE-204 (адаптировано из [122–124])



ТОВАР

ЭРА с препаратом АДЦЕТРИС®

АДЦЕТРИС® – единственный конъюгат CD30-направленного моноклонального антитела и цитотоксического агента с доказанной высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности для лечения пациентов с рецидивирующими / рефрактерными лимфомой Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомой¹

АДЦЕТРИС®:

- Инновационный препарат для лечения пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина после аутоТГСК, у которого медиана ОВ составила почти **3,5** года^{1,2}
- Высокоэффективный препарат, который обеспечил ответ в **75%** случаев и полную ремиссию у каждого третьего пациента с рецидивом лимфомы Ходжкина после аутоТГСК^{2,3}
- Единственный инновационный препарат, одобренный для пациентов с высоким риском рецидива после проведенной аутоТГСК, который на **43%** снижает риск прогрессии лимфомы Ходжкина⁴
- Эффективен у **9** из **10** пациентов с рецидивирующей / рефрактерной сАККЛ, при этом более половины пациентов достигают полной ремиссии вне зависимости от ALK-статуса⁵

ПРИ ПОВТОРНОМ НАЗНАЧЕНИИ⁶:

- 60%** пациентов с лимфомой Ходжкина достигают объективного ответа
- 30%** полные ремиссии
- 88%** пациентов с сАККЛ достигают объективного ответа
- 63%** полные ремиссии

Сокращенная инструкция по применению. Регистрационный номер: ЛП-003476. Дата регистрации: 26.02.2016. Торговое наименование препарата: АДЦЕТРИС®, INN: Брентуксимаб ведотин. Лекарственная форма и дозировка: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство – антитело моноклональное. Показания к применению: Лечение ранее не получивших терапии пациентов с классической CD30+ лимфомой Ходжкина IV стадии в сочетании с доxorubicinom, vincristinom и etoposidem. 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. Лечение пациентов с CD30+ T-клеточной лимфомой кожи после минимум одной линии предшествующей системной терапии. Факторами повышенного риска рецидива или прогрессирования заболевания являются: лимфома Ходжкина, реинтенсивная и первой линии терапии, рецидив или прогрессирование лимфомы Ходжкина в течение 12 месяцев после окончания первой линии терапии; наличие экстраанатомического поражения, включая распространение nodальных масс в жизненно важные органы, при рецидиве до аутологичной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; совместное применение брентуксимаба введина с бленомомидом вследствие возникновения легочной токсичности; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны); печеночная недостаточность тяжелой степени (при комбинированной терапии); печеночная недостаточность средней и легкой степени (при комбинированной терапии). С осторожностью: печеночная недостаточность легкой степени (комбинированная терапия); почечная недостаточность тяжелой степени и печеночная недостаточность (монотерапия). Способ применения и дозы: Внутривенно, в виде инфузии. Препарат следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Рекомендованная доза для пациентов: Ранее не леченная лимфома Ходжкина в сочетании с химиотерапией (doxorubicinom, vincristinom и etoposidem) составляет 1,2 мг/кг, заходит в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в первый и пятнадцатый день каждого 28-дневного цикла, всего 6 циклов. Рекомендованная доза для пациентов: Лимфома Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания*. Рецидивирующая / рефрактерная лимфома Ходжкина. «Рецидивирующая / рефрактерная сАККЛ»: «CD30+ T-клеточная лимфома кожи» – 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Рекомендованная начальная доза для повторного лечения пациентов с рецидивирующей / рефрактерной лимфомой Ходжкина, и рецидивирующей / рефрактерной сАККЛ с предыдущим ответом на терапию брентуксимабом введотином составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. При достижении стабилизации заболевания или ответа на терапию в виде частичной или полной ремиссии пациенты с рецидивирующей / рефрактерной лимфомой Ходжкина и с рецидивирующей / рефрактерной сАККЛ должны пройти, как минимум, 8, но не более 16 циклов терапии. Пациенты с лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива/прогрессирования заболевания или с CD30+ T-клеточной лимфомой кожи – до 16 циклов терапии. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. Перед каждым введением дозы брентуксимаба введотина должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под наблюдением во время и после инфузии. Подробное описание способа применения и коррекции доз при нежелательных явлениях, почечной и печеночной недостаточности содержится в инструкции по применению. **Особые указания:** Мониторинг (очень часто) – инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, кашель, одышка, тошнота, диарея, рвота, запор, боль в области живота, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, утомляемость, лихорадка, инфузионные реакции, увеличение массы тела (часто) – опоясывающий лишай, пневмония, простейшие, кандидозный стоматит, анемия, тромбоцитопения, гипертония, головноекружение, повышение активности АЛП/АСТ, аллопеция, боль в спине, озноб, комбинированная терапия (очень часто) – инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения, снижение аппетита, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, снижение массы тела, бессонница (часто) – пневмония, кандидозный стоматит, герпетический шок, простейшие, тромбоцитопения, гипертония, повышение активности АЛП/АСТ, зуд, инфузионные реакции, озноб. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания:** прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, лейкоциты, печеночная токсичность, повышение и опухоль желудочно-кишечной, инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, периферическая нейропатия, гематологическая токсичность, фебрильная нейтропения, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, опосредованная со стороны ЛСД, герпетическая, периферическая и печеночная недостаточность, подтипы CD30+ –клеточный лимфомом кожи (помимо грибовидного масса и первичной АККЛ кожи), содержание натрия в качестве вспомогательного вещества. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 933 5511. Факс: +7 (495) 502 16 25. Электронная почта: russiab@takeda.com. Адрес в интернете: <http://www.takeda.com>. Показ информации по препарату представлен в инструкции по медицинскому применению препарата. Настоящая сокращенная инструкция по применению представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

* По показателю качества объективного ответа
ОВ – общая выживаемость; аутоТГСК – аутологичная трансплантация гематопоэтических стволовых клеток; сАККЛ – системная анапластическая крупноклеточная лимфома
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адцетрис® (Pv N ЛП-003476 от 26.02.2016). 2. Brad S. *Kahl Blood* 2016;128:1540-1541. 3. Chen R. et al. *Blood*. 2016;128(12):1562-1566. 4. Moskowitz CH. et al. *Blood*. 2018;132(25):2639-2642. 5. Pro B. et al. *Blood* 2014;124(21):3093. 6. Arlettier N. et al. *Hematol Oncol*. 2014;7(1):24.

САРФ0101/АДЦЕ0177 Дата выпуска материала: июнь 2021 г. Рекламная



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



ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ / РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И СИСТЕМНОЙ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

имущество пембролизумаба как у больных с рецидивом после ВДХТ с аутоТСКК, так и у больных, не кандидатов на ВДХТ; у пациентов как с рефрактерным течением кЛХ, так и при ранних рецидивах до 12 мес. и при рецидивах после 12 мес., а также как у больных, получавших BV, так и у больных, не получавших BV.

На основании этого исследования FDA в октябре 2020 г. одобрило расширенное показание для применения пембролизумаба у взрослых: «Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ): для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина». В России также планируется регистрация пембролизумаба по этому показанию.

Так же как и при назначении брентуксимаба ведотина, для назначения терапии блокаторами PD-1 необходимо иммуногистохимическое подтверждение диагноза кЛХ. Монотерапия 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.

Для оценки эффекта лечения у больных, получающих иммунотерапию препаратами ниволумаб и пембролизумаб, используют систему оценки эффективности лечения LYRIC (**табл. 5**). При получении заключения ПЭТ/КТ с оценкой «неопределенный ответ» и при сохранении хорошего или улучшающегося общего статуса больного иммунотерапию следует продолжать и выполнить следующее контрольное ПЭТ/КТ через 3–6 мес.

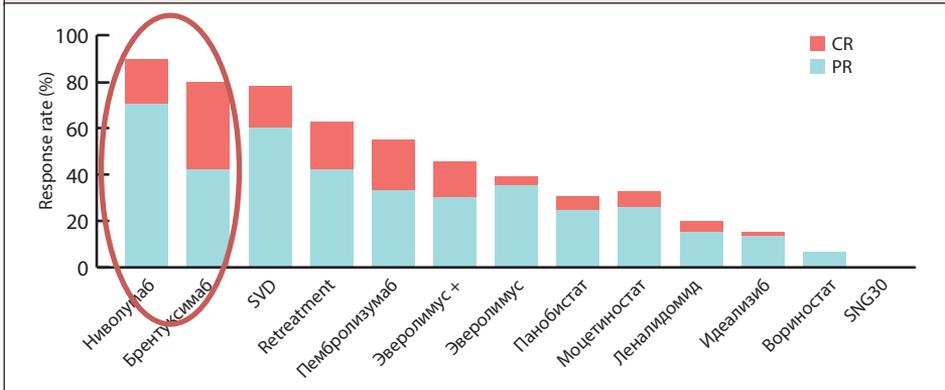
Так же как и после первых публикаций об эффективности брентуксимаба ведотина, после получения результатов монотерапии блокаторами PD-1 начался поиск места этих препаратов в лечении кЛХ – как в первой, так и во второй линиях терапии и в качестве консолидирующей терапии.

В рамках клинических исследований проводится изучение различных комбинаций ингибиторов PD-1 со стандартными схемами ХТ, в т. ч. сочетание ниволумаба со схемой AVD в первой линии. Опубликованы предварительные результаты двух исследований II фазы для больных кЛХ как с ранними стадиями NIVANL (GHSG), так и с распространенными CheckMate 205 D. Предварительные результаты обоих исследований показывают очень хорошую перспективность этого направления терапии кЛХ.

Так же как добавление брентуксимаба, так и добавление блокаторов PD-1 к стандартным схемам «терапии спасения» значительно повышает частоту полных метаболических ответов перед высокодозным этапом, что в свою очередь существенно улучшает показатели выживаемости после ВДХТ с аутоТСКК. Однако пока опубликованы только непосредственные результаты нескольких исследований II фазы (nivo-ICE, pembro+GVD), и такие программы могут использоваться только в рамках клинических исследований.

В настоящее время для лечения кЛХ активно исследуются другие новые терапевтические молекулы, антитела и иммунотоксины (**рис. 42**). Однако наиболее эффективными для кЛХ остаются брентуксимаб ведотин и блокаторы PD-1 – ниволумаб и пембролизумаб, в исследовании II фазы изучается новое anti-PD-1 антитело Camrelizumab.

Рисунок 42. Эффективность различных иммунных препаратов в монорежиме при лечении КЛХ (цитируется по: Batlevi C.L. and Younes A., Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013)



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, 2-летняя ВБП составила 82%, а ОВ – 95%. Однако и по этому исследованию I–II фазы в 2018 г. опубликованы только промежуточные результаты.

Успешное использование BV в монорежиме для консолидации после ВДХТ с аутоТСКК у больных с высоким риском рецидива (исследование AETHERA) инициировало попытки использовать для этой цели иммунотерапию, а также сочетание иммунотерапии и таргетной терапии. Пока представлены только предварительные результаты исследований II фазы по использованию как блокаторов PD-1 (пембролизумаб), так и сочетания BV + niv в качестве консолидирующей терапии после ВДХТ с аутоТСКК у больных с высоким риском рецидива, и эти результаты показывают перспективность данного направления для повышения эффективности лечения КЛХ. Однако пациенты с рецидивом заболевания или прогрессированием, которым может быть проведена такая терапия, должны получать их только в рамках исследовательских протоколов.

Большинство пациентов с рецидивом после иммунотерапии уже получили несколько предшествующих линий терапии, и для этой категории больных выбор дальнейшего лечения весьма ограничен. В ряде случаев возможно с успехом повторное использование иммунотерапии с достижением повторной ПР.

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 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 является обязательной при выявлении рецидива НЛПЛХ, особенно у больных с поражением костного мозга и лимфоидных органов ниже диафрагмы, 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 ритуксимабом в монорежиме у больных НЛПЛХ 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 (если не проводилась на зоны рецидива при предыдущих программах лечения). 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 НЛПЛХ. 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 рецидива другими методами, включая биопсию и исключительно 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, рак легкого для курящих).

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 КЛХ 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 КЛХ.

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 снижению 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 КЛХ 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. Задача сохранения качества жизни у больных старшей возрастной группы при большой коморбидности подчас становится выше задачи достижения длительной полной ремиссии.

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%. Однако выполнение этой программы возможно, если стадирование проведено по результатам ПЭТ/КТ и выполнена ПЭТ-2: отмена блеомицина при негативных результатах ПЭТ-2 в последующих циклах (протокол RATHL) не снижает эффективности лечения, но профилаксирует легочную токсичность. 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 BACOPP – снижает данный показатель до 12%, что все же является неприемлемым риском для больных КЛХ. Два проспективных исследования показали хорошее соотношение эффективности и токсичности режима VEPEMB – 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 сохраняющиеся 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, или для пациентов с IV стадией возможно проведение терапии по схеме A-AVD с тщательным контролем и профилактикой полинейропатии.

Имеющаяся сердечная патология и/или риск развития кардиальных осложнений требуют проведения программ без антрациклиновых агентов, например ChIVPP (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон). Также следует минимизировать объем ЛТ на область средостения. В случае сочетания кардиальной и легочной патологии возможно применение идарубицинсодержащей программы IVDG, в которой отсутствует блеомицин, а режим введения препаратов предполагает возможность наиболее оптимального контроля миелотоксичности.

С целью снижения риска кардиотоксических осложнений применения доксорубина возможна замена последнего на менее кардиотоксичные митоксантрон или идарубицин (из расчета: доксорубин 50 мг/м² – митоксантрон или идарубицин 12 мг/м², доксорубин 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 PEPС или моноХТ агентами, активными против КЛХ. 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 остаточные 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 осторожностью и учетом коморбидности и риска повреждения паренхиматозных органов и кишечника.

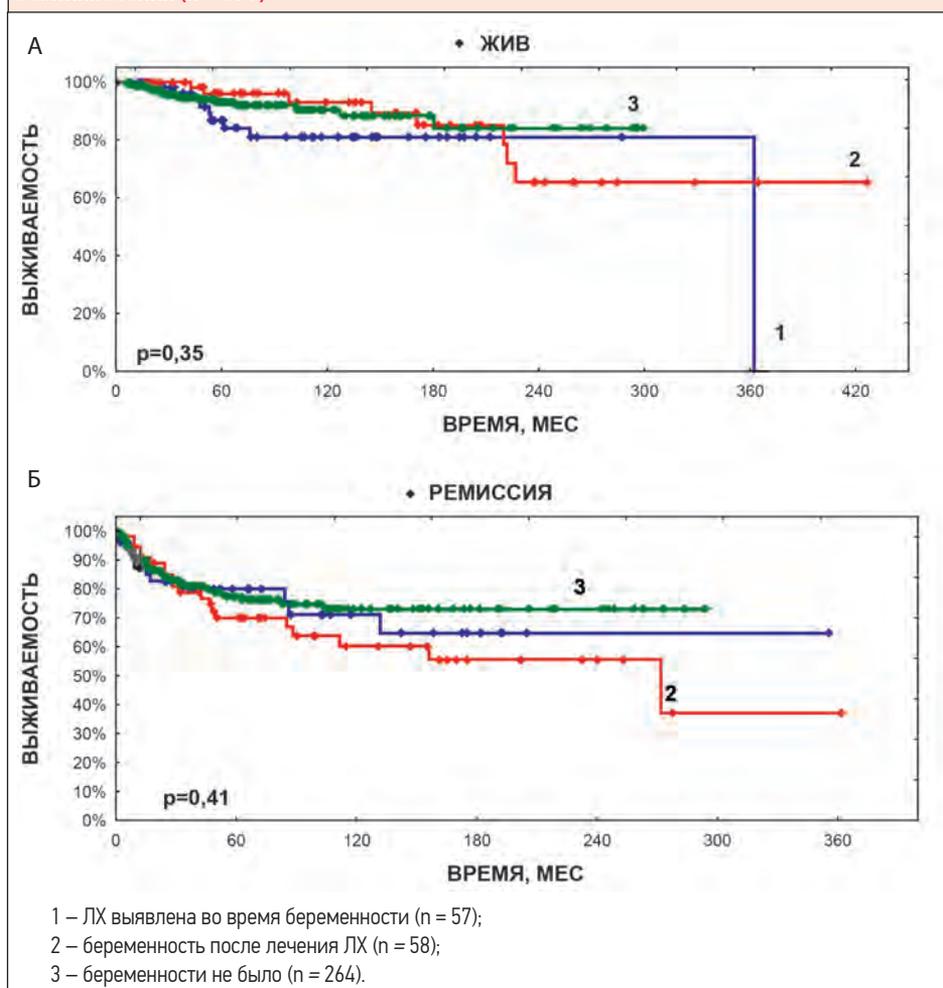
Изучается возможность использования брентуксимаба ведотина и ингибиторов PD-1 у больных старшей возрастной группы.

В декабре 2020 г. на 62-м конгрессе ASH Christopher A. Yasechak привел отдаленные результаты сравнения выживаемости и токсичности у больных старше 60 лет с множественной коморбидностью в 4-х группах – получавших BV в монорежиме или в сочетании с дакарбазином или бендамустином или ниволумабом. Переносимость терапии во всех группах была лучше, чем при проведении стандартной ХТ, кроме сочетания BV + бендамустин (исследование рано остановлено из-за высокой острой токсичности). Показатели ответа были высокие (ПР 68–80%), отмечено клинически значимое улучшение ВБП, и при длительности наблюдения до 90 мес. медиана ОВ для сочетаний BV + дакарбазин и BV + ниволумаб не достигнута, а для монотерапии BV превысила 6 лет. Наилучшими были признаны сочетания BV + дакарбазин и BV + ниволумаб. Однако перспективность сочетания BV + ниволумаб для первой линии у молодых пациентов вызывает сомнение, т. к. 2-ВБП оказалась ниже 70%, что недостаточно для терапии первой линии при КЛХ у молодых больных. Высокие результаты этого сочетания при проведении «терапии спасения» во второй линии обусловлены последующей высокодозной консолидацией.

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 сроках ее начала, врач всегда вынужден выбирать между опасностью для жизни матери и опасностью для жизни ребенка, которая исходит как от самого заболевания, так

Рисунок 43. Общая выживаемость (а) и безрецидивная выживаемость (б) в группе женщин, больных ЛХ, в зависимости от наличия беременности и времени ее возникновения (n = 379)



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. 43 а, б**).

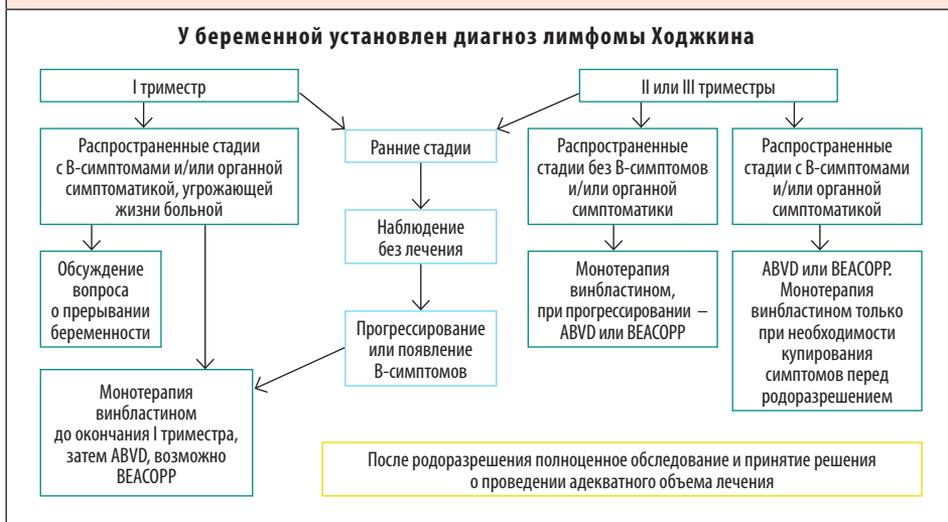
Опухолевая интоксикация, глубокая анемия, результатом которой является кислородная недостаточность, столь же пагубны для плода, как и токсичность ряда химиопрепаратов. С другой стороны, родоразрешение ранее 34-й нед. беременности также связано с значительно бóльшей частотой осложнений у новорожденных. Поэтому врачу приходится одновременно решать задачи адекватного лечения лимфомы и пролонгирования беременности до срока, максимально приближенного к нормальным срочным родам (37–39 нед.).

Схема принятия решения о тактике лечения ЛХ при выявлении заболевания во время беременности представлена на **рисунке 44**.

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 при хорошем самочувствии матери и регулярном врачебном контроле.

Если выражены симптомы интоксикации, имеется синдром сдавления верхней полой вены или при наблюдении за больной появляется угроза прогрессирования ЛХ,

Рисунок 44. Схема принятия решения о тактике лечения ЛХ при выявлении заболевания во время беременности



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 АВVD. После родоразрешения проводят тщательное рестадирирование, включая ПЭТ/КТ, и адекватный для конкретной клинической ситуации объем лечения, учитывающий уже полученную терапию.

Во всех случаях лечения лимфомы во время беременности **следует избегать назначения антималярийных препаратов.**

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 АВVD 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-СНОР) 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 А. Aviles, N. Neri было проведено обследование 84 новорожденных, матерям которых во время беременности проводили полиХТ (по схемам АВVD, АВD, EBVD, МОРР), 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 МОРР, эта схема в настоящее время не используется для лечения ЛХ. По данным ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, повышенная частота осложнений у новорожденных отмечается только в тех случаях, когда приходится родоразрешать на сроках ранее 34–36 нед., что часто бывает вынужденным при отказе матери от лечения и нарастании клинических симптомов, угрожающих жизни.

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 НЛПЛХ в настоящее время предпочтительнее использование схемы R-СНОР, которую при необходимости возможно использовать и во время беременности. В исследовании А. Aviles, N. Neri 29 беременных получили курсы полиХТ по схеме СНОР (из них 17 – в I триместре).

В исследовании А. 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.

При выявлении ЛХ во время беременности необходим мультидисциплинарный подход. Решение вопроса о тактике ведения пациентки на всех этапах должно обсуждаться совместно химиотерапевтом (онкологом или гематологом) и акушером.

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 боль-

ных 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
- 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 1–14-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. Во время цикла полиХТ необходимо ежедневное введение антиэметиков (зофран, китрил и т. д.) во все дни приема высокоэмметогенных 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 **BEACOPP-эскалированный**.

EACOPP-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. Стряковский) 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 BEACOPP-эскалированный.

BEACOPP [30]

- Брентуксимаб ведотин 1,2 мг/кг внутривенно, инфузия 30 мин через 1 ч после завершения введения AVD, дни 1-й, 15-й
- Доксорубин 25 мг/м² внутривенно капельно или струйно дни, дни 1-й, 15-й
- Винбластин 6 мг/м² (не более 10 мг) внутривенно, за 5–10 мин, дни 1-й, 15-й
- Дакарбазин 375 мг/м² внутривенно капельно, дни 1-й, 15-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Накануне и с 1-го дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 л в день.

При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 300 мг/сут и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями.

Первичная профилактика Г-КСФ рекомендована всем пациентам независимо от их возраста, начиная с первой дозы, в первые 4 дня после введения химиопрепаратов, но не позднее 5-го дня.

Схемы лечения пожилых больных лимфомой Ходжкина

CHIVPP

- 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.

CVPP

- 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.

COPP

- 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.

PVAG

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–5-й
- Винбластин 6 мг/м² в/в, дни 1-й, 8-й
- Доксорубицин 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 $2 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$ до 14-го дня цикла или лейкопения IV степени по критериям ВОЗ более 4 дней:

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–5-й
- Винбластин 5 мг/м² в/в, дни 1-й, 8-й
- Доксорубицин 40 мг/м² в/в, день 1-й

IVDG

- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, день 1-й
- Идарубицин – 5 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни
- Винбластин – 5 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни
- Дакарбазин – 375 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни
- Гемцитабин – 800 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни

Лечение возобновляется на 22-й день.

Редукция дозы гемцитабина до 500 мг/м², дакарбазина – до 300 мг/м² предусмотрена при числе лейкоцитов менее $2 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$ ко дню очередного введения препаратов, т.е. ко времени окончания перерыва, или при лейкопении IV степени по критериям ВОЗ длительностью более 4 дней в период предыдущего цикла.

VEPEMB

- Винбластин 6 мг/м² в/в, день 1-й
- Циклофосфамид 500 мг/м² в/в, день 1-й
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–14-й
- Преднизолон 30 мг/м² внутрь, дни 1–5-й
- Этопозид 60 мг/м² внутрь, дни 15–19-й
- Митоксантрон 6 мг/м² в/в, день 15-й
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 15-й

Начало очередного цикла – на 28-й день.

CVP

- Циклофосфан 1000 мг/м² в/в, день 1-й
- Винбластин 6 мг/м² в/в, день 1-й
- Преднизолон 40 мг/м² 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 мг/м² 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 проводится 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.*

- Винорелбин 20 мг/м² в/в, день 1-й
- Гемцитабин 800 мг/м² 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 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.
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. 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)

DHAP

- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1–4-й
- 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-й
- 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, 8, 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

- Винорелбин 25 мг/м² в/в, день 1-й, 8-й
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, дни 1, 8, 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, 8, 21, 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

ВАЕМ

- 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

РЕРС

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

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, 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 (не используется для НЛПЛХ)

- 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 только для КЛХ, подтвержденной иммуногистохимически (не используется для НЛПЛХ)

- Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 2 нед. или 480 мг каждые 4 нед.

(Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво® ЛП-004026 от 30.07.2018).

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 только для КЛХ, подтвержденной иммуногистохимически (не используется для НЛПЛХ)

• Пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель в виде 30-минутной внутривенной инфузии.

(Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда® ЛП-003972-301120).

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.

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;20(3). Приложение 1.
2. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. проф. Волковой М.А. Издание 2-е. М.: Медицина, 2007:79–723.
3. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. 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 больших лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения. Онкогематология. 2007;2:24–30.
5. Engert A., Franklin J., Eich H.T. 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. J Clin Oncol. 2007;25(23):3495–3502. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.07.0482>.
6. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. 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 Chemo therapy 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-DGlucose 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 B.D., Pfistner B., Juweid V.E. 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., Шмаков 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 J.H. 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 Unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): An Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHS) 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 (GHS). *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. FDGPET 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 K.S., 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 D.A., 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 R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M. 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 R.H., Horning S.J., Hoppe R.T. 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 A.J., Higgins C.D., 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 K.J., 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. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.019943>.
38. Connors J.M. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma *Hematology*. 2011:317–322.
39. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. 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 A.R., 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 M.T., von Tresckow B., Kobe C., Engert A., Borchmann P., Skoetz N. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt413>.
49. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4466>.
50. Bartlett N.L., Chen R., Fanale M.A. et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol.* 2014;19(7):24. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-24>.
51. Gallamini A., Patti C., Viviani S. et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *British Journal of Haematology.* 2011;152(5):551–560. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08485.x>.
52. Straus D.J., Pitcher B., Kostakoglu L. et al. Initial Results of US Intergroup Trial of ResponseAdapted 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. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.578.578>.
53. Press O.W., LeBlanc M., Rimsza L.M. 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. https://doi.org/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.* 2016;101(4):466–473. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.134213>.
57. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *JCO.* 2014;32:3059–3067. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
58. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H. et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2690–2697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4482>.

59. 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 ItalianDanish Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3746–3752. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.6525>.
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. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718528>.
64. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Edited by Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. 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 P.J., Goergen H. Long Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35:1999–2007.
70. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. 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. EBEACOPP 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 M.A., Cheah C.Y., Rich A. et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):472–477. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-766121>.
77. Longo D.L., Duffey P.L., Young R.C. 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. <https://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. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.019943>.
79. Thomson K.J., Kayani I., Ardeshta 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 A.K., Smith S.E. 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 C.H., Walewski J., Nademanee A. et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639–2642. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-861641>.
82. Walewski J.A., 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, Chicago Illinois USA. Abstr 8519.
83. Batlevi C.L., Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.394>.
84. Connors J.M., 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708984>.
85. Ansell S.M. Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma *Clin Cancer Res*. 2017;23(7):1623–1626. <https://doi.org/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 S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311–319. <https://doi.org/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;97(7):1073–1079. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056051>.
89. Barry R.M., Diamond H.D., Craver L.F. 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., Шамаков 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 M.J. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer*. 2012;131:2678–2683. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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 M.G., Advani R.H., Ligon A.H. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30696-4](https://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. <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 J.A., Yones A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res.* 2011;17:6428–6436. <https://doi.org/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 EACOPP-14. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(2):150–157.
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 EACOPP-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;390:2790–2802. Published Online October 20, 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32134-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32134-7).
103. Гурцевич В.Э., Демина Е.А., Сенюта Н.Б. с соавт. Вирус Эпштейна – Барр у больных классической лимфомой Ходжкина. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(2):160–166.
104. Fuchs M., Goergen H., Kobe C. et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2835–2845. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00964>.
105. Fuchs M., Plütschow A., Kobe C. et al. Prognostic Impact of PET after 2 Cycles of Escalated Beacopp Plus 2 Cycles of ABVD on Progression Free Survival in Early Unfavourable Hodgkin Lymphoma within the Phase 3 GHSG HD17 Trial. *ASH 62th, 2020, poster 2065.*
106. Johnson P., Federico M., Kirkwood A. et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374:2419–2429. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510093>.

107. Borchmann P. Positron Emission Tomography Guided Omission of Radiotherapy in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD17 Trial by the GHSG. The Abstract Book of the 25th Congress of the European Hematology Association. HemaSphere, 2020;4:S1, Abstract Book, p1, abstr S101. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000404>.
108. Fuchs M., Plütschow A., Kobe C. et al. Prognostic Impact of PET after 2 Cycles of Escalated Beacopp Plus 2 Cycles of ABVD on Progression Free Survival in Early Unfavourable Hodgkin Lymphoma within the Phase 3 GHSG HD17 Trial. ASH 62th, 2020, poster 2065.
109. Casasnovas R.-O., Bouabdallah R., Brice P. et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:202–215. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30784-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30784-8).
110. Casasnovas O., Racape J., Dechene J. et al. PET-Guided Strategy Improves the Safety of Beacopp-Based Treatment in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-up of the Lysa Ahl 2011 Phase 3 Study. ASH 62th, 2020, abstr 475.
111. Tumyan G., Demina E., Paramonova E. et al. EA(50)COPP-14 ± Radiotherapy is an Effective Regimen for Patients With Advanced Stages of Classical Hodgkin Lymphoma: Results of the Modified Protocol «Hlmoscow 1-3» The Abstract Book of the 25th Congress of the European Hematology Association. HemaSphere, 2020;4:S1, Abstract Book, p. 527, poster EP1137. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000404>.
112. Straus D.J., Dlugosz-Danecka M., Connors J.M. et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Patients with Previously Untreated, Stage III/IV Classical Hodgkin Lymphoma: 5-Year Update of the ECHELON-1 Study. ASH 62th, 2020, poster 2973.
113. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н. с соавт. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020;22(2):6–20. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200132>.
114. Goldie J.H., Coldman A.J. Analyzing the patterns of treatment failure. *Journal of Clinical Oncology.* 1986;4(6):825–826. <https://doi.org/10.1200/JCO.1986.4.6.825>.
115. Ferhanoglu B., Kim Tae Min, Karduss A. et al. Results from the International, Multi-Center, Retrospective B-Holistic Study: Describing Treatment Pathways and Outcomes for Classical Hodgkin Lymphoma. ASH 62th, 2020, poster 2979.
116. Kersten M.J., Driessen J., Zijlstra J.M. et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica Early view* Apr 9, 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.243238>.
117. Lynch R.C., Cassaday R.D., Smith S.D. et al. Dose-Dense Brentuximab Vedotin Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) Is Highly Active for Second Line Treatment in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Phase I/II Study. ASH 62th, 2020, poster 2964.
118. Armand P., Engert A., Younes A. et al. Nivolumab for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Phase 2 Single-Arm CheckMate 205 Study. Poster presentation at ASH 2018. Abstract 2897.
119. Ramchandren R., Domingo-Domenech E., Rueda A. et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:1997–2007. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00315>.
120. Ansell S., Ramchandren R., Domingo-Domenech E. et al. Nivolumab Plus Doxorubicin, Vinblastine and Dacarbazine for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Checkmate 205 Cohort D

- 2-Year Follow-Up. 15th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland, 18-22 June, 2019. *Hematol Oncol.* 2019;37(S2):146–147. https://doi.org/10.1002/hon.104_2629.
121. Carreau N.A., Pail O., Armand P. et al. Checkpoint Blockade Treatment May Sensitize Hodgkin Lymphoma to Subsequent Therapy. *The Oncologist.* 2020;25:1–8. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0167>.
 122. Kuruvilla J., Ramchandren R., Santoro A. et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). ASCO 2020, abstract 8005. *Journal of Clinical Oncology.* Published online before print May 25, 2020. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8005.
 123. Kuruvilla J., Ramchandren R., Santoro A. et al. Effect of Pembrolizumab (Pembro) Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL):- Exploratory Analysis of the Randomized, Phase 3 Keynote-204 Study By Prior Lines of Therapy. ASH 62th, 2020, poster 1158.
 124. Zinzani P.L., Ramchandren R., Santoro A. et al. Effect of Pembrolizumab Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Symptoms Associated with Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Relapsed/Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in the Randomized, Phase 3, Keynote-204 Study. ASH 62th, 2020, abstr 374.
 125. FDA Approves Expanded Indication for Merck’s Keytruda (pembrolizumab) in Adult Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (cHL).
 126. Herrera A.F., Chen R., Palmer J. et al. PET-adapted Nivolumab +/- ICE (NICE) as First Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. 15-ICML, June 10-20, 2019, poster 238P. <https://doi.org/10.3252/pso.eu.15ICML.2019>.
 127. Moskowitz A.J., Shah G., Schöder H. et al. Phase II Study of Pembrolizumab Plus GVD As Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ASH 62th, 2020, poster 470.
 128. Herrera A.F., Moskowitz A.J., Bartlett N.L. et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(11):1183–1194. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-811224>.
 129. Manson G., Brice P., Herbaux C. et al. Efficacy of anti-PD1 re-treatment in patients with Hodgkin lymphoma who relapsed after anti-PD1 discontinuation. *Haematologica.* 2020;105(11):2664–2466. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.242529>.
 130. Yassenchak C.A., Bordoni R., Patel-Donnelly D. et al. Frontline Brentuximab Vedotin As Monotherapy or in Combination for Older Hodgkin Lymphoma Patients. ASH 62th, 2020, abstr 471.
 131. Maraldo M.V., Kicinski M., van der Kaaij M.A. E. et al. Returning to School or Work After Hodgkin Lymphoma: An Eortc-Lysa Cross-Sectional Study. *HemaSphere Abstract Book for the 11th International Symposium on Hodgkin Lymphoma.* Cologne, Germany. October 27-29 2018, p16, abstr P034 (0021).
 132. Eichenauer DA, Engert A. How I Treat Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 2020;136(26):2987-2993. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004044>