

Лимфома Ходжкина

Заболеваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год (в 2016 г. впервые было выявлено 3 129 человек, умерло 879 человек). Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России среди заболевших преобладают женщины.

Диагностика

План обследования

Перед началом лечения больной ЛХ должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), является факультативным методом диагностики, высокоинформативным, но не обязательным, так как возможность выполнения ПЭТ-исследования имеется не во всех регионах России. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет точно определить локализацию очагов поражения, что имеет существенное значение для качественного планирования последующей лучевой терапии и 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, а также с учетом возможной коррекции лечения.

У больных классической ЛХ I-II стадии с поражением выше диафрагмы и без очагового поражения костного мозга по результатам ПЭТ/КТ (за исключением больных с изменениями в клиническом анализе крови – цитопенией или тромбоцитозом) допустимо не выполнять трепанобиопсию, так как вероятность выявить поражение костного мозга в этой группе больных при выполнении трепанобиопсии из подвздошной кости составляет 0,4%.

Для больных, которым планируется лечение с использованием противоопухолевых антибиотиков доксорубицина и блеомицина (в схемах ABVD и BEACOPP), помимо стандартного обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, настоятельно рекомендуется исследование фракции сердечного выброса и функции внешнего дыхания до лечения, а при снижении указанных показателей – их контроль дополнительно 1-3 раза в процессе лечения и после его окончания.

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 при появлении симптомов и проявлений болезни, не характерных для ЛХ.

Стадирование, прогностические группы

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (модификация Cotswold). После завершения стадирования больной должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии (табл. 1) согласно критериям Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSg). В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ; табл. 2).

Таблица 1

Прогностические группы при лимфоме Ходжкина
Схема определения прогностической группы и выбора терапии по критериям GHSg.

Факторы риска по критериям GHSG	Стадия (Ann Arbor)			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
Нет	Ранние стадии благоприятный прогноз		Распространенные стадии	
Поражено ≥3 областей*	Ранние стадии Неблагоприятный прогноз			
Высокая СОЭ**				
Массивные л/у в средостении***	Ранние стадии Неблагоприятный прогноз (с обязательной верификацией ПЭТ/КТ)			
Стадия E				

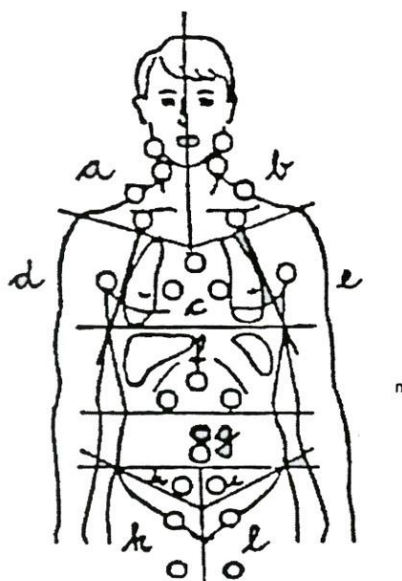
*При определении прогностической группы используется понятие «область» поражения, которое может включать несколько зон (рис. 1):

- правые шейные + правые над-/подключичные лимфатические узлы;
- левые шейные + левые над-/подключичные лимфатические узлы;
- лимфатические узлы правого/ левого корня + медиастинальные;
- правые подмышечные лимфатические узлы;
- левые подмышечные лимфатические узлы;

- f. верхние абдоминальные лимфатические узлы (ворот печени, ворот селезенки, чревные);
- g. средние абдоминальные лимфатические узлы (парааортальные и мезентериальные);
- h. правые подвздошные лимфатические узлы;
- i. левые подвздошные лимфатические узлы;
- j. правые паховые + бедренные лимфатические узлы;
- k. левые паховые + бедренные лимфатические узлы.

Рисунок 1

Области лимфатических коллекторов для определения прогностической группы по системе GHSg



** СОЭ>30 мм/час при стадии В и СОЭ>50мм/час при стадии А по Панченкову (>35 или >65 по Вестергрену)

*** Массивные л/у в средостении – максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки

Таблица 2

Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1)
<ul style="list-style-type: none"> • Альбумин <40 г/л • Гемоглобин <105 г/л • Мужской пол • Возраст ≥45 лет • Стадия IV • Лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ • Лимфопения <8% при подсчете формулы крови или $<0,6 \times 10^9/\text{л}$

Лечение классической ЛХ**I линия терапии****Ранние стадии, благоприятный прогноз**

Стандартом лечения для ранних стадий с благоприятным прогнозом являются 2-4 цикла химиотерапии (ХТ) по схеме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю).

Для всех больных этой группы настоятельно рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ. У части пациентов можно ограничиться проведением 2 циклов ABVD с последующей ЛТ на зоны исходного поражения, при условии, что они после тщательно проведенного современного обследования с использованием ПЭТ/КТ строго удовлетворяют следующим критериям: исходно не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ, негативные результаты ПЭТ/КТ (1-2 балла по шкале Deauville). После 2 циклов ХТ рекомендуется выполнение промежуточной ПЭТ/КТ (ПЭТ-2).

Для остальных больных этой группы предпочтение следует отдавать 4 циклам ABVD и, при ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ или КТ, рекомендована ЛТ на исходно пораженные лимфатические узлы СОД 30 Гр.

У ПЭТ-позитивных пациентов после завершения курса ХТ целесообразно выполнение биопсии ПЭТ+ лимфатического узла, при отсутствии в нём опухолевых клеток – проведение ЛТ на исходно пораженные лимфатические узлы СОД 30 Гр в сроки начала ЛТ не позднее 6-й недели после окончания ХТ. При обнаружении опухолевых клеток в биоптате удаленного

лимфатического узла возможна интенсификация терапии до 2 циклов BEACOPP-эскалированный с последующей ЛТ на зоны исходного поражения СОД 30 Гр, так как результаты многоцентрового рандомизированного исследования EORTC/LYSA/FIL–H10UF показали преимущество интенсификации терапии по выживаемости до прогрессирования перед дополнительными 3-4 циклами ABVD в сочетании с ЛТ, однако значимого увеличения общей выживаемости (ОВ) при медиане наблюдения 5 лет достичь не удалось.

Вопрос о возможности уменьшения СОД до 20 Гр у больных ранними стадиями ЛХ после полного метаболического ответа на ХТ обсуждается, однако это еще не может быть рекомендовано, т. к. медиана наблюдения во всех опубликованных по этой теме исследований менее 5 лет. Вопрос о возможности отмены ЛТ у некоторых больных также остается открытым, так как мета-анализ результатов многоцентровых исследований EORTC/LYSA/FIL–H10UF и RAPID не смог выделить группу больных, у которых отказ от ЛТ не снижает эффективности лечения.

I линия терапии

Ранние стадии, неблагоприятный прогноз

Так же как для больных с благоприятным прогнозом, для всех больных этой группы настоятельно рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ.

У пациентов с ранними стадиями ЛХ, подтвержденными ПЭТ/КТ, и с такими факторами неблагоприятного прогноза, как ускоренное СОЭ и/или поражение 3 областей лимфатических коллекторов, возможно ограничиться проведением 4-х циклов ABVD + ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения. Остальным больным с I-IIA и IB стадиями без массивных конгломератов и со стадией E следует проводить все 6 циклов ABVD + ЛТ.

В группе соматически сохранных больных моложе 50 лет с I-IIA и IB стадиями с массивными лимфоузлами средостения и/или E-стадией существует возможность применения более интенсивного лечения, которое включает 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения. При применении этой программы лечения в рандомизированном исследовании было показано увеличение 5-летней выживаемости, свободной от неудач лечения, при сравнении с 4 циклами ABVD. Сообщается о большей непосредственной токсичности, но увеличения смертности, связанной с терапией, и увеличения частоты вторых опухолевых заболеваний не отмечено. Имеются данные о статистически подтвержденной эффективности применения гонадотропин-релизинг гормона с целью защиты яичников при использовании этой программы у женщин детородного возраста. Лечение по этой программе следует обсуждать с больными, и оно может применяться в квалифицированных клиниках при условии строгого соблюдения режима введения препаратов.

При отсутствии возможности выполнения ПЭТ/КТ перед началом терапии всех больных с I-IIA и IB 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, даже для больных с негативными результатами ПЭТ/КТ после химиотерапии, так как результаты многоцентровых исследований EORTC/LYSA/FIL–H10U и RAPID не смогли выделить группу больных, у которых отказ от ЛТ не снижает эффективности лечения, а метаанализ этих исследований показал, что отмена ЛТ приводит к увеличению числа рецидивов.

Так же, как и в группе с благоприятным прогнозом, у пациентов с ПЭТ-2 позитивными результатами целесообразно выполнение биопсии ПЭТ+ лимфатического узла, и при отсутствии в нём опухолевых клеток – продолжение терапии по запланированной программе. При обнаружении опухолевых клеток в биоптате удаленного лимфатического узла целесообразна интенсификация терапии до 2 циклов BEACOPP-эскалированный с последующей ЛТ на зоны исходного поражения СОД 30 Гр, так как результаты многоцентрового рандомизированного исследования EORTC/LYSA/FIL–H10UF показали преимущество интенсификации терапии перед дополнительными 3-4 циклами ABVD в сочетании с ЛТ при оценке выживаемости до прогрессирования, хотя значимого увеличения ОВ при медиане наблюдения 5 лет достичь не удалось.

I линия терапии

Распространенные стадии

Стандартом лечения распространенных стадий является ХТ в сочетании с ЛТ на зоны больших опухолевых массивов, оставшихся после химиотерапевтического воздействия.

В России эта группа больных является самой многочисленной и составляет почти половину заболевших ЛХ. Кроме того, в России до настоящего времени сохраняется большой дефицит трансплантационных коек, что не позволяет 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.

У больных в возрасте до 60 лет без симптомов интоксикации и с МПИ 0-2 может проводиться ХТ по схеме ABVD: 6 циклов при достижении полной ремиссии после 4-х циклов или 8 циклов при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов ABVD - проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) с последующим проведением ЛТ СОД 30-36 Гр на остаточные опухолевые массы размером более 2,5 см, определяемые по данным КТ или ПЭТ/КТ, вместо двух дополнительных циклов ABVD.

Для больных моложе 50 лет с наличием симптомов интоксикации, а также с МПИ 3-7, предпочтение следует отдавать интенсифицированным программам лечения: 8 циклов BEACOPP-14, 6 циклов BEACOPP-эскалированный или 6 циклов EACOPP-14 с последующим

облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30-36 Гр. В этой группе больных интенсифицированная терапия с последующей ЛТ приводит к улучшению выживаемости, свободной от неудач лечения, а также ОВ.

Если после окончания терапии для оценки эффективности лечения выполнялась ПЭТ/КТ, то при метаболическом ответе 1-3 по шкале Deauville достаточной является СОД 30 Гр, а при ответе 4-5 по шкале Deauville предпочтительно СОД 36 Гр или обсуждение вопроса о II линии терапии. Решение о проведении II линии терапии целесообразно принимать на основании биопсии ПЭТ+ лимфатического узла, так как частота ложноположительных результатов ПЭТ на этом этапе повышена.

Схемы BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 характеризуются бóльшей токсичностью, чем схема ABVD, и требуют обязательного планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). С целью уменьшения проявлений синдрома лизиса опухоли у больных с выраженными симптомами интоксикации и общим статусом 2 и более по шкале ECOG лечение следует начинать с префазы – одного введения винкоалкалоидов (винбластин) или введения циклофосфида в монорежиме или в сочетании со стероидными гормонами в течение 1-3 дней (при отсутствии противопоказаний). Несмотря на низкую миелотоксичность префазы, следует контролировать возможное развитие цитопении и выдерживать интервал до начала плановой терапии.

В группе соматически сохранных больных в возрасте 50-60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с МПИ 3-7 возможно проведение 8 циклов BEACOPP-14 или 6 циклов EACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см СОД 30 Гр.

У пациентов с резидуальной опухолью и полным метаболическим ответом по результатам ПЭТ-2 и ПЭТ/КТ после окончания химиотерапевтического этапа отказ от ЛТ возможен только после интенсивных программ ХТ 6 BEACOPP-эскалированный, 8 BEACOPP-14 и 6 EACOPP-14 и при размерах остаточной опухоли 2,5 см и менее.

Несколько исследований продемонстрировали, что ПЭТ-адаптированная терапия во всех прогностических группах при классической ЛХ может быть успешно применена только в небольшой группе больных, выполнивших ПЭТ/КТ до начала терапии, и лечение которых было начато по программе ABVD. При остающейся высокой метаболической активности опухоли перед 3 циклом ABVD (ПЭТ-2 соответствует 4-5 баллам по шкале Deauville) интенсификация терапии до 4-6 циклов BEACOPP-эскалированный или BEACOPP-14 приводит к значительному повышению эффективности лечения.

Результаты исследований по деэскалации терапии по результатам ПЭТ-2 в группе пациентов с распространенными стадиями классической ЛХ пока не опубликованы.

Терапия соматически ослабленных больных должна обсуждаться индивидуально. Для больных с серьезной сердечно-сосудистой патологией предпочтительнее выбирать схемы, не содержащие антрациклины.

Особенности лечения больных старше 60 лет освещены в разделе «ЛХ и пожилой возраст».

Стандартом лечения ЛХ у детей и подростков до 18 лет является протокол Euro-Net-C1, который включает в себя хорошо известные курсы ОЕРА-COPDac. Особенностью данного протокола является то, что ранний ответ на терапию (ПЭТ/КТ после 2 блоков ОЕРА) определяет необходимость проведения облучения в конце лечения. При полном метаболическом ответе облучение не проводится.

Целью исследований, проводимых в настоящее время, является снижение токсичности проводимой терапии без потери эффективности. В частности, изучается возможность использования данных промежуточной ПЭТ (ПЭТ-2) для коррекции терапии в зависимости от результатов исследования, однако стратификация взрослых больных по данным ПЭТ пока не может быть отнесена к стандартным подходам.

Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков

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

Если необходимый уровень нейтрофилов не достигается к плановому дню введения химиопрепаратов (15 день от начала предыдущего цикла), введение колониестимулирующих факторов продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $>1 \times 10^9$ при ежедневном контроле анализов крови, далее исследование крови повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

В том случае, если показатели крови восстанавливаются в течение последующих 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 доз 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 дни; лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров. Если показатели крови восстанавливаются в течение дополнительных 14 дней, цикл проводится в полных дозах. В

случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, в следующем цикле производится редукция доз по той же схеме, как и при длительной нейтропении.

Лучевая терапия экстранодальных зон поражения ЛХ

Проведение консолидирующей ЛТ после проведенной ХТ у пациентов с экстранодальным поражением (стадия E) зависит от локализации поражения:

- *Легкие:* при поражении по типу прорастания при массивном средостении легкие не должны включаться в поле облучения при достижении полной ремиссии (ПР). Необходимо включение только участков легкого с остаточным поражением по данным КТ или ПЭТ/КТ. При исходно множественных очагах в обоих легких и ПР ЛТ не проводится. При наличии исходных 1-2 крупных очагов при неполной регрессии и ПЭТ(-) проводится локально 20-30 Гр, при ПЭТ(+) – 36 Гр с минимальным объемом облучения (по размерам очагов после ХТ);
- *Кости:* ЛТ после ХТ проводится на остаточные ПЭТ(+) очаги; при исходном поражении позвонка с мягкотканым компонентом и неврологической симптоматикой ЛТ проводится независимо от результатов ПЭТ;
- *Селезенка:* ЛТ проводится при исходном поражении селезенки до 30 Гр.

Поддерживающая терапия

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

Лечение рецидивов и резистентных форм

Небольшому числу больных из группы низкого риска (ранние стадии ЛХ без неблагоприятных прогностических признаков), получивших только 2 цикла ХТ по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, в качестве терапии «спасения» может быть успешно проведено лечение по схеме BEACOPP-эскалированный.

У остальных больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом методом выбора является высокодозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). Этот метод лечения может быть использован и для больных в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как алкеран и CCNU. В связи с этим при диагностике первого рецидива или рефрактерного течения у этой группы пациентов

рекомендуется проведение консультации в трансплантологическом центре и совместное с трансплантологами планирование режимов и сроков проведения терапии рецидива.

С целью определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом ВДХТ обязательно проводится терапия II линии (терапия «спасения») по схемам DHAP (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), IGEV (ифосфамид, гемцитабин, этопозид, дексаметазон) или по другим альтернативным схемам. ВДХТ с аутоТГСК желательно проводить после достижения ПР в ответ на терапию II линии. В случае, если ПЭТ(-) ПР на II линию терапии не достигнута, рекомендуется рассмотреть проведение альтернативного режима ХТ либо, в отдельных случаях, монотерапии брентуксимабом ведотином¹ для достижения требуемого ответа перед аутоТГСК. Также в настоящее время изучается возможность применения брентуксимаба ведотина¹¹ в сочетании с другой цитостатической терапией на этапе циторедукции перед ВДХТ с аутоТГСК.

У пациентов с ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутоТГСК (резистентность к первой линии терапии, рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 месяцев после окончания 1 линии терапии, наличие экстранодального поражения при рецидиве до аутоТГСК) с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь рекомендуется терапия брентуксимабом ведотином после восстановления от аутоТГСК. Таким пациентам показано лечение брентуксимабом ведотином в монорежиме до 16 курсов в качестве консолидирующей терапии с осуществлением контроля каждые 4 введения.

У больных классической ЛХ CD30+ с рецидивом/рефрактерностью после ВДХТ с аутоТГСК, или после 2 и более линий предшествующей терапии в тех случаях, когда ВДХТ с аутоТГСК не рассматриваются как вариант лечения, рекомендуется применение брентуксимаба ведотина в монорежиме. При подтверждении чувствительности опухоли проводится как минимум 8, но не более 16 циклов (введений) терапии с осуществлением контроля в процессе лечения каждые 4 цикла. После окончания лечения контроль осуществляется в стандартном режиме.

С молодыми больными в случае рецидива после аутоТГСК и при сохранной химиочувствительности опухоли следует обсуждать возможность проведения режимов сниженной токсичности с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых крови.

У больных с рецидивом после полной или частичной ремиссии, полученной на предшествующей терапии брентуксимабом ведотином, сохраняется возможность достижения ответа при повторном применении препарата. Количество введений брентуксимаба ведотина при проведении этой терапии не ограничено.

У больных с рецидивом классической ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК и терапии брентуксимабом ведотином или после 3 и более линий системной терапии, включающей аутоТГСК, а также у

¹ Препарат не зарегистрирован по данному показанию при ЛХ

больных не кандидатов на аутоТГСК с рецидивом после брентуксимаба ведотина рекомендуется использование ниволумаба в монорежиме. Лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 месяцев.

Для лечения пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии также рекомендуется использование пембролизумаба в монорежиме. Терапия пембролизумабом проводится до подтверждения прогрессирования или до непереносимой токсичности, и показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 месяцев.

У больных, не являющихся кандидатами на ВДХТ и/или исчерпавших возможности таргетной и иммунотерапии, с паллиативной целью возможно использование гемцитабин- и CCNU-содержащих режимов, 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 метрoномных режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет у части больных достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

Лечение нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) не является вариантом классической ЛХ. Это самостоятельная редкая (заболеваемость 1,5 на 1 000 000) лимфома с иным, чем у классической ЛХ патогенезом и иммунофенотипом (см. раздел «диагностика лимфом»), иной клинической картиной, отличающейся индолентным течением.

Отличие НЛХЛП от классической ЛХ заключается в том, что при классической ЛХ опухолевые клетки Рид-Штернберга теряют свою В-клеточную программу и не могут закончить процесс дифференцировки, чтобы, превратившись в плазматическую клетку, продуцировать высокоспецифичный IgG, в то время как при НЛХЛП В-клеточная программа, как правило, сохраняется, хотя и может быть частичная потеря фенотипа. Еще одной особенностью опухолевого субстрата НЛХЛП является наличие участков трансформации по типу В-клеточной крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками/гистиоцитами, вне зависимости от стадии заболевания.

В связи с интенсивной экспрессией опухолевыми клетками рецепторов CD20, а также благодаря результатам ряда клинических исследований, которые показали эффективность ритуксимаба при лечении НЛХЛП, рекомендуется добавлять ритуксимаб к ХТ первой линии.

Прогноз при НЛХЛП благоприятный, особенно при локализованных стадиях, хотя характеризуется рецидивирующим течением. Стандартом лечения больных I-IIA стадиями (без массивного опухолевого поражения) является ЛТ СОД 30 Гр, а при наличии В-симптомов предпочтение отдается ХТ по схеме ABVD ± ритуксимаб с возможной лучевой консолидацией.

При локализованном массивном опухолевом поражении, а также при III-IV стадиях заболевания целесообразно применять химиолучевое лечение ± ритуксимаб. Существовавшая до последнего времени практика лечения НЛХЛП по тем же принципам, что и при лечении классической ЛХ (в основном по схеме ABVD), в последнее время подвергается сомнению, так как для распространенных стадий было показано преимущество сочетания ритуксимаба с алкилирующими препаратами. Лечение при распространенных стадиях рекомендуется проводить по схемам R-CHOP, R-CVP, что снижает риск рецидива и опухолевой трансформации в крупноклеточную В-клеточную лимфому. ЛТ проводится в СОД 30 Гр.

ЛТ больным НЛХЛП проводится на зоны исходно поражённых лимфатических узлов, определяемых по данным ПЭТ/КТ, с отступами 2-5 см. При невозможности выполнения ПЭТ/КТ до начала лечения объём ЛТ определяется по данным исходных УЗИ, КТ.

Биопсия лимфатического узла при выявлении рецидива, особенно у больных с поражением костного мозга и лимфоидных органов ниже диафрагмы, является обязательной, а иммунофенотипирование биопсийного материала настоятельно рекомендуется в связи с высоким риском трансформации.

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

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

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

Наблюдение

Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 2 и 4 циклов ХТ, 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 осмотр и опрос пациента, исследование лабораторных данных, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов должны проводиться в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года – каждые 6 месяцев, 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 месяца 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/КТ для подтверждения полноты ремиссии при остаточных опухолевых массах, превышающих 2,5 см. В дальнейшем КТ рекомендуется выполнять при подозрении на рецидив, но выполнение ПЭТ/КТ при наблюдении за больным не рекомендуется, так как частота выявления рецидива по данным ПЭТ/КТ невелика.

При каждом контрольном визите необходимо тщательно опрашивать пациентов на предмет выявления симптомов, свидетельствующих о поздней токсичности проведенного лечения. Следует помнить, что риск развития кардиотоксичности остается высоким в течение 10 и более лет после лучевой терапии на область средостения, когда часто встречается ускоренное развитие коронарной патологии.

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

В случае сокращения опухолевой массы менее чем на 75% от исходных размеров, определенных по сумме двух наибольших ее диаметров, стабилизации или прогрессировании 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/КТ, проведенное после окончания терапии, позволяет обнаружить персистенцию опухолевой ткани, особенно, если ПЭТ/КТ выполнялось и до начала лечения. В клинических исследованиях ПЭТ/КТ, выполненная после 2-3 циклов полихимиотерапии (ПХТ), 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.

Лимфома Ходжкина и пожилой возраст

Среди впервые выявляемых случаев ЛХ доля лиц старше 60 лет, по данным различных популяционных исследований, составляет от 15 до 35%. В последние 20 лет результаты лечения больных ЛХ значительно улучшились во всех возрастных группах, кроме лиц ≥ 60 лет. Это связано с тем, что негативное влияние на длительность ОВ имеет не только пожилой возраст как независимый фактор, но и целый комплекс других факторов риска. В этой возрастной группе преобладают больные с распространенными стадиями заболевания, В-симптомами, выраженной коморбидностью, плохим исходным состоянием по шкале ECOG и Эпштейн-Барр-позитивным статусом.

Относительная редкость участия лиц старше 60 лет в клинических исследованиях (менее 10%) создает сложности в доказательстве эффективности тех или иных программ лечения и, соответственно, в выборе терапии первой линии для этих больных. Плохая переносимость относительной дозо-интенсивности лечения, приближенной к адекватной расчетной величине, приводит к снижению относительной дозо-интенсивности до $\leq 65\%$ от запланированной и к существенному укорочению как ОВ, так и выживаемости до прогрессирования.

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

Приемлемая по гематологической токсичности и эффективности программа ABVD – «золотой стандарт» – представляет высокий риск развития легочной токсичности, вызванной блеомицином, частота которой в группе ≥ 60 лет составляет 24%, а связанная с ней смертность – 18%. Применение интенсивных программ в этой возрастной группе сопряжено с высоким риском смертности, ассоциированной с терапией: при использовании программы BEACOPP в базовых дозах смертность, связанная с терапией, достигает 21%, но исключение этопозида – программа BACOPP – снижает данный показатель до 12%, что все же является неприемлемым риском для больных ЛХ. В двух проспективных исследованиях, показавших эффективность режима VEPOMB, смертность от токсичности терапии составляла 3% и 7%.

Тем не менее, при распространенных стадиях заболевания (IIB + факторы риска, III-IV стадии) и отсутствии абсолютных противопоказаний, предпочтительно проведение комбинированной химиолучевой терапии. Соматически сохранные пациенты в возрастной группе ≥ 65 лет могут рассматриваться как кандидаты для назначения более интенсивных программ ХТ. Напротив, более молодые, но имеющие коморбидные ограничения пациенты, нуждаются в снижении потенциального риска токсических осложнений. Пациентам ≥ 65 лет при

наличии легочной патологии нецелесообразно проводить более двух циклов с блеомицином или же необходимо вообще рассмотреть проведение программы без блеомицина, например, PVAG или IVDG.

Имеющаяся сердечная патология и/или риск развития кардиальных осложнений требуют проведение программ без антрациклиновых агентов, например, ChlVPP, CVPP, COPP. Также следует минимизировать объем ЛТ на область средостения. В случае сочетания кардиальной и легочной патологии возможно применение идарубицин-содержащей программы IVDG, в которой отсутствует блеомицин, а режим введения препаратов предполагает возможность наиболее оптимального контроля миелотоксичности.

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

Кроме того, с целью минимизации риска миелотоксических осложнений или при коморбидной отягощенности возможно применение программ CHOP-21, CVP. В крайних случаях пациентам, имеющим серьезные противопоказания к назначению ПХТ, можно назначать метрономную терапию типа PEPC или монотерапию агентами, активными против ЛХ. Кратность назначения и длительность курса в данном случае будут зависеть от эффективности и токсических осложнений. Применяются винбластин по 10 мг в/в 1 раз в 10 дней, этопозид по 50 мг/м² или циклофосфамид по 50 – 150 мг перорально, курсами по 7 – 14 дней, бендамустин по 70-90 мг/м² 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. Однако применять ЛТ на лимфатические коллекторы брюшной полости и паховые области следует с учетом коморбидности.

Лучевая терапия в лечении больных лимфомой Ходжкина

Основной чертой ЛТ как неотъемлемой части мультимодального лечения больных ЛХ в настоящее время стало уменьшение её объёмов и подведенных доз. ЛТ проводится после завершения программы ХТ. Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом ЛТ – 2-4 недели (но не более 6 недель).

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация онкогематологов и радиологов. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ. Выбор объема ЛТ определяется с учётом данных ПЭТ/КТ.

При поражении лимфатических узлов средостения целесообразно рекомендовать проведение 3D конформной ЛТ с задержкой дыхания на вдохе («респираторный гейтинг») для снижения лёгочной и кардиальной токсичности.

При наличии остаточных крупных или ПЭТ(+) лимфатических узлов целесообразно подведение ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходно больших конгломератов + «буст» 6 Гр (в зависимости от результатов ПЭТ-КТ).

ЛТ с целью консолидации выполняется на объем исходного поражения. В качестве макроскопического объема поражения принимается прехимиотерапевтический объём поражения, который наиболее достоверно определяется при наличии исходного ПЭТ/КТ. При планировании необходимо проводить слияние изображений ПЭТ/КТ или МРТ и КТ при симуляции. На выбор клинического объема мишени влияет качество полученных изображений, потенциальное субклиническое распространение, ограничение со стороны смежных органов. Если поражённые узлы находятся на расстоянии <5 см друг от друга, их можно объединить в один клинический объем; если расстояние составляет >5 см, то лечение проводится отдельными объёмами. При расположении опухоли в средостении или верхних отделах брюшной полости необходимы дополнительные отступы 1,5-2 см на движение опухоли.

Макроскопический объем поражения для «буста» на остаточные/ПЭТ+ очаги определяется с помощью ПЭТ/КТ, МРТ.

Схемы лекарственного лечения

Схемы 1 линии терапии лимфомы Ходжкина

ABVD

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

Лечение возобновляется на 29 день

BEACOPP-эскалированный

- Этопозид 200 мг/м² в/в, дни 1-3
- Доксорубицин 35 мг/м² в/в, день 1
- Циклофосфамид 1250 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1)

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-14
- Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов
Лечение возобновляется на 22 день
Всего 6 циклов

BEACOPP-14

- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1-3
- Доксорубицин 25 мг/м² в/в, день 1
- Циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1)
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-7 (отмена преднизолона в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня)
- Г-КСФ подкожно, дни 9-13 в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов
Лечение возобновляется на 15 день
Всего 8 циклов

EACOPP-14

- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1-3
- Доксорубицин 50 мг/м² в/в, день 1
- Циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1)
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-7 (отмена преднизолона в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня)
- Г-КСФ подкожно, дни 9-13 в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов
Лечение возобновляется на 15 день
Всего 6 циклов

Схемы 1 линии терапии детей, больных лимфомой Ходжкина

ОЕРА

- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1-15 дни
- Винкристин 1,5 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15
- Этопозид 125 мг/м² в/в, дни 1-5
- Доксорубицин 40 мг/м², дни 1, 15

COPDac

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-15
- Циклофосфамид 500 мг/м² в/в, дни 1, 8
- Винкристин 1,5 мг/м², дни 1, 8
- Дакарбазин 250 мг/м² в/в, дни 1-3

Схемы 1 линии терапии пожилых больных лимфомой Ходжкина

ChIVPP

- Хлорамбуцил 6 мг/м² в/в, дни 1-14
 - Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-14
 - Винбластин 6 мг/м² в/в, дни 1, 8
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-14
- Лечение возобновляется на 29 день

CVPP

- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в, дни 1, 8
 - Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-14
 - Винбластин 6 мг/м² в/в, дни 1, 8
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-14
- Лечение возобновляется на 29 день

PVAG

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
 - Винбластин 6 мг/м² в/в, дни 1, 8
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в, день 1
 - Гемцитабин 1000 мг/м² в/в, день 1
- Лечение возобновляется на 22 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 дня цикла или лейкопения IV степени по ВОЗ более 4 дней:

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Винбластин 5 мг/м² в/в, дни 1, 8
- Доксорубицин 40 мг/м² в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, день 1

IVDG

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

Лечение возобновляется на 28 день

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

VEPEMB

- Винбластин 6 мг/м² в/в, день 1
- Циклофосфамид 500 мг/м² в/в, день 1

- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-14
 - Преднизолон 30 мг/м² внутрь, дни 1-5
 - Этопозид 60 мг/м² внутрь, дни 15-19
 - Митоксантрон 6 мг/м² в/в, день 15
 - Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 15
- Начало очередного цикла – на 28 день

CVP

- Циклофосфан 1000 мг/м² в/в, день 1
 - Винбластин 6 мг/м² в/в, день 1
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Лечение возобновляется на 22 день

Схемы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина для пациентов, кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1, 5

GIDOX

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м² в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап., день 1 (с уромитексаном)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

DHAP

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

ESHAP

- Этопозид 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м²/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2000 мг/м² в/в кап., день 5

MINE

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

- Митоксантрон 8 мг/м² в/в кап., день 1

IVAM

- Ифосфамид 1500 мг/м² в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м² в/в кап., дни 1 -3
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в кап., день 5

ICE

- Вепезид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

BeGEV

- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1 и 4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 2 и 3
- Преднизолон 100 мг в день, дни 1-4
- Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22-29 день

Всего 4 цикла

VBR

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла

- Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

Всего 5 курсов

GEM-P

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1000 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

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

- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/м² в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в кап., день 1

- Дексаметазон 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
Лечение возобновляется на 29 день

Схемы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина для пациентов, не кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК

GDP

- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

GemOx

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 120 мг/м² в/в кап., день 1

ViGePP

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

CEM

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

DEXA-BEAM

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м² в/в, день 3
- Этопозид 200 мг/м² в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 4-7

miniBEAM

- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м² в/в, день 6

BAEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5

- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

РЕРС

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

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

Дополнительные терапевтические опции для лечения рецидивов классической ЛХ

Монотерапия бендамустином

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

Монотерапия брентуксимабом ведотином

- Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии
Введения повторяются каждые 3 недели.

Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

У больных, не кандидатов на ВХТ с аутоТГСК при достижении стабилизации или при положительной динамике заболевания лечение продолжают до 16, но не менее 8 циклов, при отсутствии прогрессирования и с оценкой чувствительности каждые 4 введения. Полная длительность лечения составляет приблизительно 1 год.

Монотерапия ниволумабом

- Ниволумаб 3 мг/кг в виде 60-минутной внутривенной инфузии
Введения повторяются каждые 2 недели.

Монотерапия пембролизумабом

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

Библиография

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; том 20, №3, прил. 1.
2. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 679-723.
3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630-1636.
4. Демина Е.А., Тумян Г.С., Унукова Е.Н., и соавт. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения. Онкогематология. 2007;2:24-30
5. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. J Clin Oncol. 2007;3495-3502
6. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;363:640-652.
7. Ткачев С.И., Демина Е.А., Трофимова О.П., Сахаровская В.Г. Современное лечение больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии. 2007;53(1):114-117
8. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. J Clin Oncol. 2008;5980-5987
9. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of Patients Experiencing Progression or Relapse After Primary Treatment With Two Cycles of Chemotherapy and Radiotherapy for Early-Stage Favorable Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 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. J Clin Oncol. 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. J Clin Oncol. 2008;26:455-462.
12. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early Interim 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. J Clin Oncol. 2007;25:3746-3752
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid VE et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol. 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. J Clin Oncol. 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):1818-25.
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):546-9.
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 J *Clin Oncol.* 2003;21(9):1734-1739
20. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357(19):1916-27
21. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A et al. Dose-Intensified Combined Modality Treatment with 2 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 2 Cycles of ABVD and Involved Field Radiotherapy (IF-RT) Is Superior to 4 Cycles of ABVD and IFRT in Patients with Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma (HL): An Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2008;112:367
22. Ekstrand B, Lucas L, Horwitz S et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood.* 2003;101:4285-4289
23. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood.* 2008;111:109-111
24. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;112:3989-3994
25. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107:52-59
26. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065-71
27. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet.* 2005;365(9475):1934-41
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. Eichenauer DA, Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) in relapsed Hodgkin lymphoma? *Leukemia & Lymphoma* 2009;50(11):1733-1734

30. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366:399-408
31. 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
32. 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
33. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Frontline Therapy of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Rituximab: The Stanford University Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:2686
34. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol*. 2011;29:4096-4104.
35. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica*. 2012;97:931-936.
36. 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
37. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma *Hematology*. 2011:317-322
38. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189
39. 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
40. Engert A, Horning S. Hodgkin Lymphoma. A comprehensive update on diagnostics and clinics. 2011:381
41. 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.
42. Klimm B, Diehl V, Pfistner B, Engert A. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Eur J Haematol Suppl*. 2005;66:125-134
43. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, et al. Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol*. 2012;7:186
44. Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C et al. Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma (Review). *N.Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010533.pub2.
45. Tresckow B, Plutschow 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.
46. Younes A, Santoro Armando, Shipp M 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

47. 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* 24: 3070–3076, 2013
48. 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
49. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 19;7:24.
50. Gallamini A, Patti C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advancedstage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *British Journal of Haematology*, Vol. 152, No. 5, 551-560
51. Straus DJ., Pitcher B, Kostakoglu L, et al. Initial Results of US Intergroup Trial of Response-Adapted Chemotherapy or Chemotherapy/Radiation Therapy Based on PET for Non-Bulky Stage I and II Hodgkin Lymphoma (HL) (CALGB/Alliance 50604). *Blood* 2015;126 (23):578
52. Press OW, LeBlanc M, Rimsza LM, et al: A phase II trial of response-adapted therapy of stage III-IV Hodgkin lymphoma using early interim FDG-PET imaging: US Intergroup S0816. *Hematol Oncol* 2013; 31(suppl 1):137, Abstract 124.
53. 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. - N3. - с. 358 – 365
54. K. Kaplanov, T. Klitochenko, A. Shipaeva 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* 35(S2):317-317
55. 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 Apr; 101(4):466-73
56. Andre M.P.E., Girinsky T., Federico M et al. Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. 2017, *J Clin Oncol* 35:1786-1794
57. 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. 2017, *J Clin Oncol*. 35: 2135-2132.