

Лимфома Ходжкина

Заболеваемость

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 случая на 100000 населения в год (3149 впервые диагностированных больных), 2,2 - в странах Европейского союза и 2,8 - в США. Смертность достигает 0,74 случаев на 100 000 населения в год в России и 0,7 – в Европейском союзе. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России преобладают женщины.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Лимфома Ходжкина – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

Классическая лимфома Ходжкина включает гистологические варианты: нодулярный склероз (NS I и II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER).

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным маркером, позволяющим отличить лимфому Ходжкина от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (или слабая позитивная ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина - необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV, если выполнялось иммуногистохимическое исследование) (см. табл. 1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина, особенно, когда возникает сомнение по данным световой микроскопии.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием отличается от классической лимфомы Ходжкина по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX5, и другие B-клеточные антигены, часто EMA. Их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ T-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

Таблица 1.

Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина
ВОЗ, 2008 г.

Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая	<ul style="list-style-type: none"> • нодулярный склероз, типы I и II; • смешанно-клеточный; • богатый лимфоцитами; • лимфоидное истощение 	CD30+, CD15+, CD20-/+(CD20+ около 20-40% случаев), CD45-, PAX5 (слабая ядерная экспрессия), BoB.1-, MUM.1+
Нодулярное лимфоидное преобладание		CD20+, CD45+, CD30-, CD15- (в единичных случаях позитивная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain+, BoB.1+, MUM.1-/+

2. План обследования

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

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

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 лимфомы Ходжкина.

3. Стадирование, прогностические группы

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor. 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 (см. табл. 2). В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ) – таблица 3.

Лечение

Лечебная тактика планируется в соответствии с прогностической группой, к которой был отнесен больной.

1. Лечение классической лимфомы Ходжкина, I линия терапии

а. Ранние стадии, благоприятный прогноз

Стандартом лечения для ранних стадий с благоприятным прогнозом являются 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в стандартном режиме (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [1, А]. Предпочтение следует отдавать 4 циклам ABVD, за исключением тех, кто после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет следующим критериям: не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ.

Вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения на основании данных ПЭТ.

Прогностические группы для выбора терапии при лимфоме Ходжкина

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	GHSG	EORTC/GELA
Ранние стадии, благоприятный прогноз	Стадии I-II, без факторов риска	Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз	Стадии I-II с факторами риска С или D, но без А и В факторов риска	Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, с одним или более факторов риска
Распространенные стадии	Стадии I-II с А и В факторами риска, Стадии III-IV	Стадии III-IV
Факторы риска (ФР):	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
<p>GHSG – German Hodgkin’s Lymphoma Study Group – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина</p> <p>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</p> <p>*Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки</p> <p>**СОЭ>30 мм/час при стадии В и СОЭ>50мм/час при стадии А по Панченкову (>35 или >65 по Вестергерну)</p>		

Таблица 3.

Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1)
<p>Альбумин < 40 г/л</p> <p>Гемоглобин < 10,5 г/дл</p> <p>Мужской пол</p> <p>Возраст ≥ 45 лет</p> <p>Стадия IV</p> <p>Лейкоцитоз ≥ 15 000/мм³</p> <p>Лимфопения < 8% при подсчете формулы крови или < 600/мм³</p>

в. Ранние стадии, неблагоприятный прогноз

Для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом стандартным лечением являются 4-6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD в сочетании с ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [I, A]¹.

В группе соматически сохранных больных моложе 50 лет 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 было показано увеличение 3-летней выживаемости, свободной от неудач лечения. Однако данные о поздней токсичности в настоящее время отсутствуют. Имеются только 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.

Так же как у больных с ранними стадиями и благоприятным прогнозом вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как не завершены и не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения по данным ПЭТ.

с. Распространенные стадии

Стандартом лечения распространенных стадий является химиотерапия 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. С другой стороны, 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, целесообразно выбор программы лечения обсуждать с больным.

Больным в возрасте до 60 лет без симптомов интоксикации и с МПИ 0-2 может быть рекомендовано лечение 6 циклами ABVD при достижении полной ремиссии после 4-х циклов или 8 циклами ABVD 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

¹ В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO). Подробное описание уровней доказательности – см. приложение 1

циклов) и в последующем ЛТ СОД 30 Гр на остаточные опухолевые массы (преимущественно лимфатические узлы) размером более 2,5см, вместо двух дополнительных циклов ABVD [I-II, A].

Больным в возрасте до 50 лет с МПИ 3-7 предпочтительнее лечение 6-8 циклами BEACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5см СОД 30 Гр. В этой группе больных терапия BEACOPP-14 с последующей ЛТ приводит к улучшению выживаемости, свободной от неудач лечения, и общей выживаемости. Однако схема BEACOPP-14 характеризуется бóльшей токсичностью и требует планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) [II, A]. С целью уменьшения проявлений тумор лизис синдрома у больных этой группы с выраженными симптомами интоксикации и общим статусом 2 и более по шкале ECOG лечение следует начинать с префазы – 1 введения винкоалкалоидов (винкристин или винбластин) 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 группе соматически сохранных больных в возрасте 50-60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с МПИ 3-7 возможно проведение лечения по программе 6-8 циклов BEACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см СОД 30 Гр [II, A].

Терапией выбора для всех больных старше 60 лет остается режим ABVD + ЛТ на резидуальную опухоль размером более 2,5 см СОД 30 Гр. BEACOPP-14 является высокотоксичным режимом для абсолютного большинства этих больных [I-II, A].

Терапия соматически ослабленных больных должна обсуждаться индивидуально. Для больных старше 60 лет с серьезной сердечно-сосудистой патологией предпочтительнее выбирать схемы, не содержащие антрациклины.

Целью исследований, проводимых в настоящее время, является снижение токсичности проводимой терапии без потери эффективности. В большинстве протоколов изучается возможность использования данных промежуточного ПЭТ для стратификации пациентов на тех, кто может быть потенциально излечен укороченной программой и тех, кому требуется проведение стандартного или более интенсифицированного лечения. По предварительным данным некоторых исследований ПЭТ служит хорошим индикатором прогноза неудачи терапии у больных с распространенными стадиями, получавших лечение по программе ABVD ± ЛТ. Стратификация больных по данным ПЭТ пока не может быть отнесена к стандартным подходам, так как данные большинства рандомизированных исследований еще не опубликованы.

d. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков

Лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения химиопрепаратов уровень нейтрофилов $>1\ 000/\text{мм}^3$ и 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 день от начала предыдущего цикла), введение колониестимулирующих факторов продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $>1\ 000/\text{мм}^3$ при

ежедневном контроле анализов крови, далее исследование крови повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

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

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

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

е. Поддерживающая терапия

В настоящее время поддерживающая терапия у больных лимфомой Ходжкина не применяется.

2. Лечение рецидивов и резистентных форм

Методом выбора для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом является высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) [I, A]. Этот метод лечения может быть использован и для больных во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения **не проводился** большой объем лучевой терапии с облучением грудины, не облучались поясничный отдел позвоночника и кости таза, а также **не применялись** высокие дозы алкилирующих препаратов.

С целью определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии обязательно проводится индукционная терапия II линии (терапия «спасения»), преимущественно по схемам DHAP (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин) или IGEV (ифосфамид, гемцитабин, этопозид, дексаметазон), или по другим альтернативным схемам.

Больным из группы низкого риска (ранние стадии без неблагоприятных прогностических признаков), получившим только 2 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, в качестве терапии «спасения» может быть успешно проведено лечение по схеме BEACOPP-эскалированный [IV, B].

С молодыми больными в случае рецидива после аутологичной трансплантации стволовых клеток и при сохранной химиочувствительности опухоли следует обсуждать возможность проведения режимов сниженной токсичности с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток крови. Однако этот метод лечения стандартом не является и должен проводиться в рамках исследовательских протоколов.

У больных, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию, а также с паллиативной целью возможно использование различных режимов, в том числе, гемцитабин- и CCNU-содержащих и/или локальной лучевой терапии, 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.

Брентуксимаб ведотин² рекомендован для лечения рецидивов после ВДХТ с аутоТГСК, а также у больных, не кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК, при рецидиве после как минимум двух линий стандартной химиотерапии второй линии [II, A].

В настоящее время активно исследуются другие новые терапевтические молекулы, антитела и иммунотоксины. Пациенты с рецидивом заболевания или прогрессированием, которым может быть проведена терапия новыми препаратами, должны получать их только в рамках исследовательских программ.

3. Лечение нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина

Лечение этого варианта лимфомы Ходжкина проводится по тем же принципам, что и лечение классической лимфомы Ходжкина, но всегда отдается предпочтение схеме ABVD. В связи с интенсивной экспрессией опухолевыми клетками CD20 рецепторов и результатами ряда клинических исследований, которые показали эффективность ритуксимаба при лечении этого варианта лимфомы Ходжкина, в последнее время существует выраженная тенденция добавлять ритуксимаб к стандартной терапии первой линии [III, B].

Больным с IA стадией без факторов риска возможно проведение локальной лучевой терапии СОД 30 Гр в сочетании с ритуксимабом или СОД 36 Гр без ритуксимаба [III, A].

Интенсивная экспрессия опухолевыми клетками CD20 рецепторов позволяет лечить локальные рецидивы монотерапией ритуксимабом [III, B].

² Препарат в процессе регистрации

При диссеминированных рецидивах показана терапия «спасения» по схемам, аналогичным лечению рецидивов при классической лимфоме Ходжкина, в сочетании с ритуксимабом или облучением зон поражения. В ряде случаев рекомендуется ВДХТ консолидация с аутоТГСК [II, A].

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, 4 циклов полихимиотерапии, 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 полной ремиссии регулярный 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, 2-го года каждые 6 месяцев, а 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. Возможно, но не обязательно, выполнение ПЭТ для подтверждения полноты ремиссии при остаточных опухолевых массах, превышающих 2,5 см. В дальнейшем КТ рекомендуется выполнять при подозрении на рецидив но, выполнение ПЭТ при наблюдении за больным не рекомендуется.

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 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 диагностики частичной ремиссии с сокращением 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-исследование, проведенное после окончания терапии позволяет обнаружить персистенцию опухолевой ткани, особенно, если было выполнено до начала лечения. В клинических исследованиях ПЭТ, выполненная после 2-3 циклов полихимиотерапии, позволила выделить группу больных с плохим прогнозом. Однако стратификация пациентов на основании данных ПЭТ может применяться только в рамках протоколов клинических исследований и не может считаться стандартным подходом.

Лучевая терапия в лечении больных лимфомой Ходжкина

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

Очень важным для планирования лучевой терапии является качество стадирования заболевания до начала химиотерапии. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание 3-х размеров зоны поражения, включая протяжённость. При описании поражения средостения обязательно определение медиастинально-торакального индекса (МТИ) по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных лимфатических узлов, помимо описания их, необходимо указывать их координаты (расстояние в см по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию рекомендуется изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции.

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов 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.

При всех поддиафрагмальных поражениях в случае планирования облучения селезёнки рекомендуется радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии, как альтернативы ее облучению.

1. Технические требования

Для проведения лучевой терапии можно использовать гамма-излучение ^{60}Co , фотонное излучение энергией 6 МэВ и 18 МэВ (18 МэВ используется в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях передне-задних размеров). Электронное излучение различных энергий может использоваться для лечения поверхностно расположенных лимфатических узлов.

Расчёт дозы ЛТ должен проводиться в соответствии с МКРЕ-50-62, где указаны относительные точки и суммарные дозы. Разовая очаговая доза не должна превышать 1,8-2,0 Гр, лечение проводится ежедневно 5 раз в неделю. Следует избегать начала ЛТ в пятницу и окончания курса ЛТ в понедельник.

В зависимости от технической оснащённости радиологического отделения могут использоваться различные методики лучевой терапии: от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик конформной лучевой терапии (IMRT, RAPIDARC), сводящих к минимуму лучевое воздействие на нормальные ткани.

Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления – подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей. При облучении всех пораженных зон, кроме паховых и бедренных лимфатических узлов, используются встречные передне-задние фигурные поля (они формируются с помощью защитных блоков или многолепестковых коллиматоров диафрагмы ускорителя).

При дополнительном облучении отдельных групп лимфатических узлов возможно любое расположение полей, минимизирующее лучевое повреждение здоровых тканей. При ЛТ остаточных объёмных опухолей рекомендуется объёмное планирование облучения, применение методики облучения тангенциальными полями, использование компенсаторных клиньев, методик конформной лучевой терапии (3D CRT).

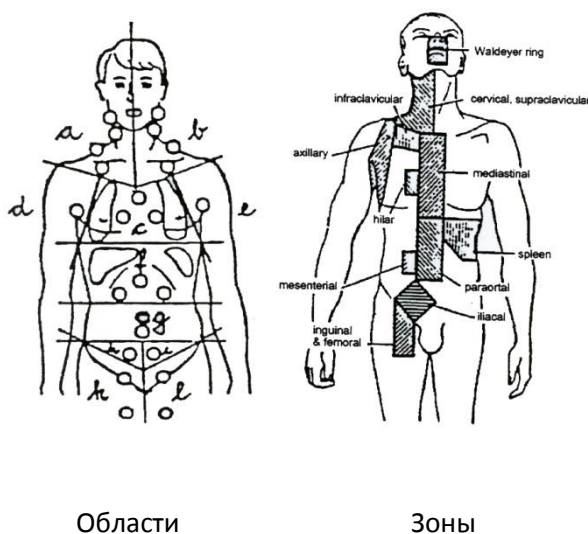
При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

2. Объёмы облучения

Для выбора адекватного объёма облучения необходимо помнить об определении областей и зон поражения. На V международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в 2001г. было уточнено, что термином «зона» обозначаются анатомические зоны, по которым устанавливается стадия заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor. Термин «область» – более широкое понятие, область может включать в себя одну или более зон. Так в одну область были включены шейные, над- и подключичные лимфатические узлы с одной стороны. Также в одну область объединены медиастинальные лимфатические узлы и лимфатические узлы корней легких, одной областью считаются лимфатические узлы «верхнего этажа» брюшной полости (ворота печени, ворота селезенки и корень брыжейки) и одной областью – лимфатические узлы «нижнего этажа» брюшной полости - парааортальные и мезентериальные (рисунок 1).

Области и зоны поражения при лимфомах



При адекватном стадировании профилактическое облучение областей, смежных с пораженными, не проводится. Только при поражении аксиллярных лимфатических узлов необходимо профилактическое облучение ипсилатеральной подключичной зоны (это обусловлено анатомическими особенностями их расположения).

Также необходимо правильно выбирать верхнюю границу поля при облучении средостения – это уровень C5-C6 (с учётом того, что верхняя апертура средостения находится на уровне Th1-Th2). Защита гортани блоком проводится с первого дня облучения. Корни лёгких облучаются только в случае их исходного поражения (они включаются в зону поражения +1,5см легочной ткани вокруг).

При облучении висцеральных лимфатических узлов поперечные размеры полей облучения определяются с учётом регрессии по данным КТ-сканов после ХТ.

Схемы лекарственного лечения

ABVD

- Доксорубин 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
- Доксорубин 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 с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22 день

BEACOPP-14

- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1-3
- Доксорубин 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

Лечение возобновляется на 15 день

Схемы 2-ой линии (кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2 г/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

DNAP

- 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 2 г/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 5 г/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

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 1 г/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1 г 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 3 г/м² в/в кап., день 1
 - Дексаметазон 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Лечение возобновляется на 29 день

Схемы 2-ой линии (не кандидаты 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 1 г/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 100 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

СЕМ

- 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

ДЕХА-ВЕАМ

- 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

ВАЕМ

- 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 3×10^9 /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.

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, приложение 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. JCO. 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. JCO. 2008;5980-5987
9. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of Patients Experiencing Progression or Relapse After Primary Treatment With Two Cycles of Chemotherapy and Radiotherapy for Early-Stage Favorable Hodgkin's Lymphoma. JCO 2007;25:2000-2005
10. Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage Radiotherapy in Patients With Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: A Retrospective Analysis From the German Hodgkin Lymphoma Study Group. JCO 2005;23:1522-1529
11. Sureda A, Robinson S, Canals S et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. JCO. 2008;26:455-462.

12. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. *JCO* 2007;25:3746-3752
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid VE et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO*. 2007;25:579-586
14. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD Compared With BEACOPP Compared With CEC for the Initial Treatment of Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results From the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *JCO* 2009;27:805-811
15. Behringer K, Thielen I, Mueller H et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1818-25.
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 *JCO* 2003;21(9):1734-1739
20. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357(19):1916-27
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 Unfavourable 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. 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
30. Eichenauer DA, Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) in relapsed Hodgkin lymphoma? *Leukemia & Lymphoma* 2009;50(11):1733-1734
31. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366:399-408
32. Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:434-439
33. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Annals of Oncology* 2010;21:2061-2068
34. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Frontline Therapy of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Rituximab: The Stanford University Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:2686
35. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29:4096-4104.
36. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica*. 2012;97:931-936.
37. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2010;95:1496-1502
38. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma *Hematology*. 2011:317-322
39. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189