**ГЛАВА 39**

**ЛИМФОМА ХОДЖКИНА** **(С81)**

**39.1.Основные статистические показатели(таблица 39.1).**

Таблица 39.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 274 | 254 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 2,9 | 2,7 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 7,7 | 7,5 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 55,5 | 44,1 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 23,0 | 22,0 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 6,6 | 16,1 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 9,8 | 7,2 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 81 | 61 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 0,9 | 0,6 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 31,0 | 22,2 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 4283 | 4530 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 72,6 | 75,8 |

**39.2. Гистологическая классификация.**

Диагноз должен быть установлен гистологически. Только конкретное описание диагностических клеток Березовского–Рид–Штернберга и клеток сопровождения позволяет считать диагноз бесспорным и окончательным. Не являются основанием для установления диагноза ни наличие характерной клинической картины, ни типичные данные рентгенологического исследования, ни предположительное гистологическое или цитологическое заключение. Первичная диагностика классической лимфомы Ходжкина предусматривает применение иммуногистохимической панели, включающей антитела к CD30, CD15, PAX5, CD20, EBVLMP1.

При необходимости дифференциальной диагностики классической лимфомы Ходжкина и опухолей с выраженным сходством гистологического строения, включая нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина, анапластическую крупноклеточную неходжскинскую лимфому, лимфоматоидный гранулематоз, медиастинальную В-крупноклеточную диффузную лимфому и В-крупноклеточную диффузную лимфому с обилием гистиоцитов и Т-лимфоцитов, основная панель может дополняться антителами к антигенам CD45, CD23, CD10, ОСТ-2, ВОВ-1, ЕМА, bcl-6, ALK, CD79a, CD3, MUM1, CD68, CD57 и т.д.

Выделяют следующие морфологические варианты лимфогранулематоза (классификация опухолей лимфоидной ткани ВОЗ, 2016 г.):

**39.2.1.Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания [9659/3].**

**39.2.2**. **Классическая лимфома Ходжкина [9650/3]:**

классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание [9651/3];

классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз [9663/3];

классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточная [9652/3];

классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение [9653/3].

**39.3. Клиническое стадирование.**

Цель стадирования – распределение пациентов на группы, требующие различной интенсивности лечения.

Клиническое стадирование основано на данных анамнеза, клинического обследования, биопсии и результатов обследования, полученных с помощью методов визуализации.

Для правильного стадирования необходимо различать лимфатическое (нодальное) и экстралимфатическое (экстранодальное) проявление болезни.

**39.3.1.К лимфатическим структурам относятся**:

лимфатические узлы;

Вальдейерово кольцо;

селезенка;

аппендикс;

вилочковая железа;

Пейеровы бляшки.

**39.3.2**. **Экстралимфатическое (экстранодальное) проявление – поражение нелимфатических структур и тканей, обозначается символом Е.**

**39.3.3. Классификация по стадиям (TNM-классификация, 8-е издание)** (таблица 39.2.).

Таблица 39.2

|  |  |
| --- | --- |
| Стадия I | Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I)  Локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IЕ). |
| Стадия II  Cтадия IIBulky | Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II).  Локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIЕ).  Стадия IIc наличием одного опухолевого образования размером более 10 см в наибольшем измерении или размером более трети поперечника грудной клетки на уровне Th 5-6 по данным КТ. |
| Стадия III | Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с поражением селезенки (IIIS). |
| Стадия IV | Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением лимфатических узлов по одну или обе стороны диафрагмы. |

Симптомы А и Б.

Каждая стадия должна быть разделена на А и Б в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) общих симптомов. К ним относятся:

Необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев.

Необъяснимые подъемы температуры выше 38°С в течение 3 дней.

Профузные ночные поты.

**39.4. Диагностические мероприятия.**

Обычно необходимы следующие диагностические мероприятия:

детальный сбор анамнеза с особым вниманием к наличию симптомов интоксикации, «алкогольных» болей (появление болей в зонах поражения после приема даже небольшого количества алкоголя) и темпу роста лимфатических узлов.

тщательное пальпаторное обследование всех групп периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейно-надключичных, подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, подколенных, бедренных, локтевых, затылочных), печени, селезенки.

осмотр ЛОР-врача (небные миндалины, носоглотка).

эксцизионная биопсия. Для исследования берется самый ранний из появившихся лимфатических узлов, который удаляется полностью. При удалении узел не должен быть поврежден механически. Нежелательно для гистологического исследования использовать паховые лимфатические узлы, если имеются вовлеченные в процесс другие группы лимфатических узлов. Пункционная биопсия для начальной диагностики недостаточна.

УЗИ: всех групп периферических лимфатических узлов, включая шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые, бедренные; брюшной полости и таза с исследованием печени, селезенки, парааортальных, подвздошных лимфатических узлов.

компьютерная томография шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза с болюсным внутривенным контрастным усилением.

ПЭТ/КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза и/или МРТ с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза.

группа крови и резус-фактор.

общий анализ крови, включая содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ.

биохимическое исследование крови (креатинин, мочевина, билирубин, общий белок, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза).

анализ крови на наличие ВИЧ-инфекции, гепатита В и С.

функция внешнего дыхания (если предполагается применение блеоцина).

уровень гормонов щитовидной железы при поражении шейных лимфатических узлов и планировании облучения области шеи.

УЗИ сердца (определение фракции выброса левого желудочка)

тест на наличие беременности, если женщина находится в детородном возрасте.

При формулировке окончательного диагноза обязательно указываются стадия, морфологический вариант опухоли, перечисляются все зоны лимфатического поражения, зона массивного поражения (bulkydisease), наличие или отсутствие В-симптомов, вовлечение селезенки и экстранодальных областей.

С женщинами детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости гормональной контрацепции, а так же о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения (введение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона).Так как химиотерапия и лучевая терапия потенциально могут привести к необратимой стерильности пациента, необходимо обсуждать вопрос о возможной криоконсервации спермы/яйцеклеток и хирургической транспозиции яичников из зоны планируемого облучения.

**39.4.1.Факторы риска.**

Наиболее значимыми факторами риска, определяющими прогноз болезни, являются:

1. СОЭ ≥50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации (А); ≥30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации (Б);

2. поражение 3 и более лимфатических областей (рисунок 39.1.).

3. массивное поражение средостения (МТИ ≥0,33, определяемый как отношение максимальной ширины средостения к максимальной ширине грудной клетки на уровне 5–6-го грудных позвонков) или наличие увеличенных лимфатических узлов >10 см (bulkydisease) при любой локализации.

4. экстранодальное поражение;

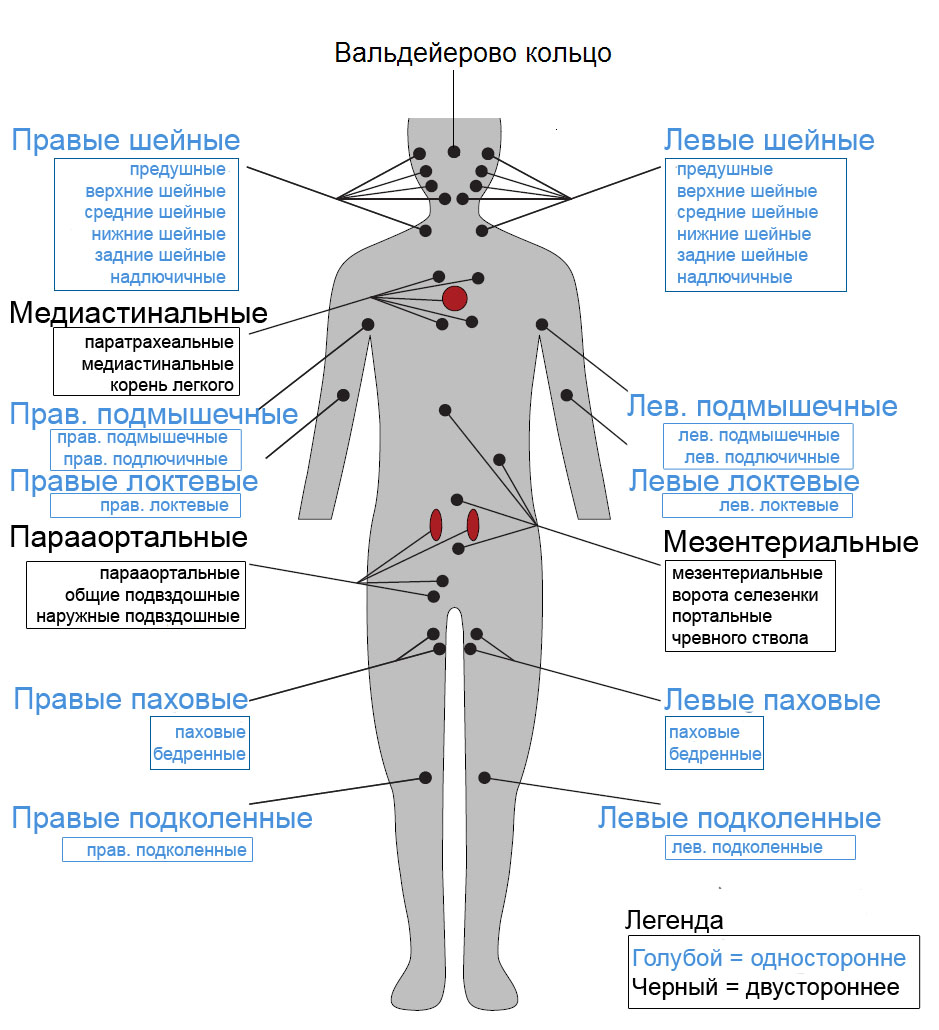


Рисунок 39.1 — Зоны (мелким шрифтом) для определения стадии лимфомы и области (крупным шрифтом) для определения прогностической группы

**39.5. Общие принципы лечения пациентов с лимфомой Ходжкина.**

Лечение проводится с учетом стадии заболевания и факторов риска. Программы лечения классической лимфомы Ходжкина и варианта нодулярного типа лимфоидного преобладания отличаются.

Общие принципы лечения классической лимфомы Ходжкина.

Лечение пациентов классической лимфомой Ходжкина всегда начинается с химиотерапии. После 2 курсов с целью оценки эффекта и определения дальнейшей терапевтической практики выполняется ПЭТ/КТ.

Стандартным режимом химиотерапии для первичного лечения классической лимфомы Ходжкина является схема ABVD, при ее неэффективности - схема BEACOPP-esc.

**39.5.1.** Схема ABVD:

Доксорубицин 25 мг/м2 внутривенно в течение 20-30 мин, дни 1-й и 15-й.

Блеомицин 10 мг/м2 внутривенно в течение 10 мин, дни 1-й и 15-й.

Винбластин 6 мг/м2 внутривенно струйно, дни 1-й и 15-й.

Дакарбазин 375 мг/м2 внутривенно в течение 15-30 мин, дни 1-й и 15-й.

Начало следующего курса на 29-й день после начала предшествующего курса лечения.

**39.5.2.** Схема BEACOPP-escalated:

Циклофосфамид 1250 мг/м2 внутривенно в течение 60 мин, день 1-й.

Доксорубицин 35 мг/м2 внутривенно в течение 20-30 мин, день 1-й.

Этопозид 200 мг/м2 внутривенно в течение 60 мин, дни 1-й, 2-й и 3-й.

Прокарбазин 100 мг/м2 внутрь, дни 1-7-й.

Преднизолон 40 мг/м2 внутрь, дни 1-14-й.

Винкристин 1,4 мг/м2 внутривенно струйно, день 8-й (максимально 2 мг).

Блеомицин 10 мг/м2 внутривенно в течение 10-15 мин, день 8-й.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) подкожно в 8-14-й день.

Начало очередного курса через 7 дней после окончания приема преднизолона или на 22-й день от начала предыдущего курса.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при использовании BEACOPP-esc. является обязательным, при использовании схемы ABVD – при необходимости. Применение эритропоэтина не показано. С целью коррекции анемии необходимо проводить гемотрасфузии.

После завершения химиотерапии у пациентов с ранними стадиями без факторов риска проводится облучение зон исходного поражения. У пациентов с распространенными стадиями и ранними стадиями с неблагоприятным прогнозом облучаются либо зоны массивного исходного поражения, либо ПЭТ – позитивные зоны.

При необходимости применения лучевой терапии используются РОД в диапазоне 1,8–2,0 Гр, облучение проводится 5 раз в неделю, при определении объемов облучения используется концепция **IFRT *(involvedfildradiationtherapy* – лучевая терапия исходно пораженных зон)** либо**ISRT*(involvedsiteradiationtherapy*** – лучевая терапия исходно пораженных мест (очагов): лимфатических узлов и/или внутренних органов)**.**

**ISRT** следует использовать только в том случае, когда при постановке диагноза и определении степени распространенности опухоли использовалась ПЭТ/КТ. При описании очагов опухолевого поражения должна быть четко указана анатомическая локализация очагов поражения, их количество и максимальные размеры в 3-х измерениях, а при необходимости – соотношение очагов поражения с близлежащими анатомическими структурами (например, с костями).

**Объемы облучения при использовании *ISRT*:**

***GTV (grosstumorvolume)*** – определяемый на основании клинических данных и данных инструментального исследования (ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ и т.д.) объем очагов опухолевого поражения, диагностированный как до, так и после (при прогрессировании после ПХТ либо хирургического лечения) проведения ПХТ либо хирургического лечения.

***СTV (clinical target volume)***

1. **При поражении лимфоузлов** – GTV + 1 см в осевом направлении и 1–4 см в кранио-каудальном направлении вдоль путей лимфооттока. В случае расстояния между пораженными лимфоузлами <5 см их можно включать в 1 объем, если расстояние между пораженными лимфоузлами ≥5 см – следует использовать разные объемы облучения. При облучении медиастинальных лимфоузлов после окончания ПХТ границы CTV не должны превышать боковые границы средостения. Лимфоузлы корней легких при отсутствии их поражения в СTV не включаются.
2. **При экстранодальном поражении** – в большинстве случаев в СTV включается весь пораженный орган (например желудок, слюнная железа, щитовидная железа и т.д.). Для орбиты, молочной железы, мягких тканей, костей и локализованного облучения кожи после проведения ПХТ возможно включение в СTV части пораженного органа.

***PTV (planningtargetvolume)***– CTV + 0,5 см, однако при поражении средостения или верхних отделов брюшной полости PTV может быть увеличен до 1,5–2 см в зависимости от смещения опухоли при дыхании.

**При использовании *IFRT* в клинический объем облучения (*СTV)***включаются все исходно пораженные зоны.

Оценка эффекта лечения.

Оценку эффекта проводят по данным ПЭТ/КТ с использованием критериев Довиль. Эта пятибалльная шкала учитывает различия в накоплении радиоактивного фтора в различных участках тела: 1-нет накопления в ранее определяемых зонах поражения, 2-накопление в ранее определяемых зонах поражения ≤ чем накопление в просвете дуги аорты, 3-накопление в ранее определяемой зоне поражения > чем накопление в просвете дуги аорты, но ≤ чем накопление в печени, 4 – накопление в ранее определяемой зоне поражения > чем накопление в печени, 5-существенное увеличение накопления в ранее определяемых зонах поражения или появление ранее неопределяемых очагов гиперметаболизма.

**39.6. Лечение пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от стадии и факторов риска.**

**39.6.1. Лечение пациентов с ранними стадиями (I-II) без факторов риска.**

Программа лечения.

Лечение начинают с химиотерапии по схеме ABVD. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

- при критерии Довиль 1-2 проводится еще 1 курс ABVD (суммарно до 3), затем лучевая терапия.

- при критерии Довиль 3-4 проводится еще 2 курса ABVD (суммарно до 4) и лучевая терапия.

- при критерии Довиль 5 выполняется биопсия. При позитивном результате - мультидисциплинарный консилиум и решение вопроса о дальнейшей терапевтической тактике. При негативном – подход, аналогичный критерию Довиль 3-4 (рисунок 39.2.).

Ранние стадии (I-II)без факторов риска

ABVD**×**2

2

ПЭТ/КТ - спустя2 недели после ABVD

Критерии Довиль1-2

Критерии Довиль 3-4

Критерий Довиль 5

ABVD×1 (суммарно до 3) и ISRT/IFRT РОД 2 Гр СОД 20 Гр

ABVD× 2 (суммарно до 4) и ISRT/IFRT РОД 1,8 Гр

СОД 30,6 Гр

ПЭТ/КТ спустя 3 месяца

Биопсия

негативная

позитивная

ABVD× 2 (суммарно до 4) и ISRT/IFRT РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр

Мультидисциплинарный консилиум: ВДХТ?, ХТ второй линии?

ПЭТ/КТ или ДВИ спустя 3 месяца

наблюдение

ПЭТ-позитивный

наблюдение

ПЭТ-негативный

наблюдение

Мультидисциплинарный консилиум: ВДХТ?, ХТ второй линии?

Рисунок 39.2 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I-II) без факторов риска

**39.6.2.Лечение пациентов с ранними стадиями (I-II) и факторами риска 1 и/или 2(СОЭ ≥ 50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации (А); ≥ 30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации (Б) и/или поражение 3 и более лимфатических областей).**

Программа лечения.

Лечение начинают с химиотерапии по схеме ABVD. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

- при критерии Довиль 1-2 проводится еще 2 курса ABVD (суммарно до 4), затем лучевая терапия.

- при критерии Довиль 3-4 проводится еще 2 курса ABVD (суммарно до 4) или 2 курса BEACOPP esc и лучевая терапия.

- при критерии Довиль 5 выполняется биопсия. При позитивном результате - мультидисциплинарный консилиум и решение вопроса о дальнейшей терапевтической тактике. При негативном – 4 курса ABVD (суммарно до 6), затем лучевая терапия.

Ранние стадии (I-II)с факторами риска 1 и/или2

ABVD**×** 2

ПЭТ/КТ спустя2 недели после ABVD

позитивная

Критерии Довиль1-2

Критерий Довиль5

Биопсия

негативная

ABVD×4 и ISRT/IFRT РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр

Критерии Довиль3-4

BEACOPPesc.×2 (предпочтительно при Довиль 4) либо ABVD×2 и ISRT/IFRT РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр

ABVD × 2 (суммарно до 4) и ISRT/IFRT РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр

Мультидисциплинарный консилиум: ВДХТ?, ХТ второй линии?

ПЭТ\КТ спустя 3 месяца

Мультидисциплинарный консилиум: ВДХТ?, ХТ второй линии?

наблюдение

ПЭТ-позитивний

наблюдение

ПЭТ-негативный

наблюдение

ПЭТ/КТ или МРТ-ДВИ спустя 3 месяца

Рисунок 39.3 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I-II) и факторами риска 1 и/или 2

**39.6.3.Лечение пациентов с ранними стадиями (I-II) и факторами риска 3 и/или 4 (массивное поражение либо экстранодальное поражение).**

Программа лечения.

Лечение начинают с химиотерапии по схеме ABVD. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

- при критерии Довиль 1-2 проводится еще 2 курса ABVD (суммарно до 4), затем лучевая терапия.

- при критерии Довиль 3-4 пациентам проводится 2 курса BEACOPP esc,

или 2 курса ABVD (суммарно до 4) и лучевая терапия. Спустя 3 месяца выполняется ПЭТ/КТ. При негативном результате пациенты далее наблюдаются, при позитивном – мультидисциплинарным консилиумом решается вопрос о дальнейшей терапевтической тактике.

- при критерии Довиль 5 выполняется биопсия. При позитивном результате - мультидисциплинарный консилиум и решение вопроса о дальнейшей терапевтической тактике.

При негативном – подход, аналогичный критерию Довиль 3-4 (рисунок 39.4.).

Ранние стадии (I-II)с факторами риска 1 и 2

ABVD**×** 2

ПЭТ/КТ спустя2 недели после ABVD

позитивная

Критерии Довиль1-2

Критерий Довиль5

Биопсия

негативная

ABVD×2 или

BEACOPPesc. ×2 ISRT/IFRT РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр

Критерии Довиль3-4

BEACOPPesc.×2 (предпочтительно при Довиль 4) либо ABVD×2 и ISRT/IFRT РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр

ABVD × 2 (суммарно до 4) и ISRT/IFRT РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр

Мультидисциплинарный консилиум: ВДХТ?, ХТ второй линии?

ПЭТ\КТ спустя 3 месяца

Мультидисциплинарный консилиум: ВДХТ?, ХТ второй линии?

наблюдение

ПЭТ-позитивний

наблюдение

ПЭТ-негативный

наблюдение

ПЭТ/КТ или МРТ-ДВИ спустя 3 месяца

Рисунок 39.4 – Алгоритм лечения пациентов с ранними стадиями (I-II) и факторами риска 3 и 4

**39.6.4.Лечение пациентов с распространенными стадиями (III-IV).**

Программа лечения.

Лечение начинают с химиотерапии по схеме ABVD. После проведения 2 курсов через 2 недели выполняется ПЭТ/КТ:

- при критерии Довиль 1-3 проводится 4 курса AВVD (суммарно до 6). Далее проводится лучевая терапия на зоны (**IFRT)** или очаги **(ISRT**) исходного массивного поражения.

- при критерии Довиль 4-5 проводится либо еще 2 курса AВVD (суммарно до 4) с ПЭТ/КТ рестадированием через 2 недели, либо переходят на режим BEACOPP esc. 4курса также с ПЭТ/КТ рестадированием через 2 недели.

В первом случае (продолжение лечения по схеме AВVD):

- если достигнут критерии Довиль 1-3, пациенты получают еще 2 таких курса (суммарно до 6) и лучевую терапию на зоны (**IFRT)** или очаги **(ISRT**) исходного массивного поражения.

- если сохраняется критерии Довиль 4-5, пациентам выполняется биопсия. При позитивном результате – мультидисциплинарный консилиум. При негативном результате биопсии – 2 курса AВVD (суммарно до 6) затемпроводится лучевая терапия на зоны (**IFRT)** или очаги **(ISRT**) исходного массивного поражения.

Во втором случае (переход на режим BEACOPP esc.):

- если достигнут критерии Довиль 1-3, пациенты получают лучевую терапию на зоны (**IFRT)** или очаги **(ISRT**) исходного массивного поражения.

- если сохраняется критерии Довиль 4-5, пациентам выполняется биопсия. При позитивном результате – мультидисциплинарный консилиум (рисунок 39.5.). При негативном результате биопсии – лучевая терапия на зоны (**IFRT)** или очаги **(ISRT**) исходного массивного поражения (или на ПЭТ-позитивные области). Лучшие результаты лечения у данной категории пациентов наблюдаются при использовании режима BEACOPP esc. Однако при выборе режима химиотерапии необходимо учитывать общее состояние пациента и риск возможных осложнений, т.е. провести точную оценку соотношения польза/вред.

ABVD**×** 2

ПЭТ/КТ спустя2 недели послеABVD

Критерии Довиль 1-3

Критерии Довиль 4-5

AВVD× 4 (суммарно до 6) и ЛТ РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения

Критерии Довиль 1-3

ABVD× 2и ЛТ РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения

Негативная – ЛТ РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр на зоны (**IFRT)** или очаги **(ISRT**) исходного массивного поражения

BEACOPPesc.**×** 4 ПЭТ/КТ спустя 2 недели

Критерии Довиль1-3

Критерии Довиль 4-5

Наблюдение или ЛТ РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения

Биопсия

Негативная –ABVD× 2 и ЛТ РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр на зоны (IFRT) или очаги (ISRT) исходного массивного поражения

Позитивная – мультидисциплинарный консилиум: ВДХТ? ХТ второй линии?

ABVD**×**2

ПЭТ/КТспустя 2 недели

наблюдение

Критерии Довиль4-5

Биопсия

Позитивная – мультидисциплинарный консилиум: ВДХТ? ХТ второй линии?

ПЭТ/КТ или МРТ-ДВИ спустя 3 месяца

наблюдение

наблюдение

или

наблюдение

Распространённые стадии (III-IV)

Рисунок 39.5 – Алгоритм лечения пациентов с распространёнными стадиями (III-IV)

**39.6.5. Лечение пациентов старше 65 лет.**

Выбор тактики лечения пожилых пациентов должен проводиться с учетом переносимости самой терапии и сохранения качества жизни пациента.

В целом, терапевтический подход у пациентов без выраженных функциональных нарушений должен строиться соответственно распространённости опухолевого процесса и наличию факторов риска, как и у молодых пациентов. Для химиотерапии у этих пациентов предпочтителен режим ABVD, обладающий высокой эффективностью и приемлемой токсичностью. После 2 курсов, при необходимости продолжения химиотерапии до 6 курсов из режима ABVD исключают блеомицин (режим AVD). С целью снижения риска кардиологических осложнений в режиме ABVD возможна замена доксорубицина митоксантроном (доксорубицин 50 мг/м2 = митоксантрон 12мг/м2).

Лучевая терапия у пожилых пациентов может быть также методом выбора, если имеются противопоказания к химиотерапии.

У пациентов с выраженными функциональными нарушениями в качестве альтернативных режимов химиотерапии могут использоваться режимы CVPP, ChVPP, COРP/АBV.

**39.6.5.1.** Схема CVPP:

Циклофосфамид 600 мг/м2 внутривенно в течение 60 мин, день 1-й и 8-й.

Винбластин 6 мг/м2 внутривенно, день 1-й и 8-й.

Прокарбазин 100 мг/м2 внутрь, день 1-14-й.

Преднизолон 40 мг/м2 внутрь, день 1-14-й.

Лечение возобновляется на 29-й день.

**39.6.5.2.** Схема ChVPP:

Хлорамбуцил (лейкеран) 6 мг/м2 внутрь, день 1-14-й.

Винбластин 6 мг/м2 внутривенно, день 1-й и 8-й.

Прокарбазин 100 мг/м2 внутрь, день 1-14-й.

Преднизолон 40 мг/м2 внутрь, день 1-14-й.

Лечение возобновляется на 29-й день.

**39.6.5.3.** Схема COРP/АBV:

Циклофосфамид 600 мг/м2 внутривенно в течение 60 мин, день 1-й.

Винкристин 1,4 мг/м2 (не более 2 мг) внутривенно, день 1-й.

Прокарбазин 100 мг/м2 внутрь, день 1-7-й.

Преднизолон 40 мг/м2 внутрь, день 1-14-й.

Доксорубицин 25 мг/м2 внутривенно в течение 20-30 мин, день 8-й.

Блеомицин 10 мг/м2 внутривенно в течение 10 мин, день 8-й.

Винбластин 6 мг/м2 внутривенно струйно, день 8-й.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Варианты лечения соматически отягощенных пациентов должны обсуждаться индивидуально.

**39.7. Лимфома Ходжкина и беременность.**

При выявлении лимфомы Ходжкина во время беременности для стадирования предпочтительно использовать УЗИ (периферические лимфатические зоны, органы брюшной полости) и МРТ всего тела.

При бессимптомном течении болезни в первом триместре беременности пациентки наблюдаются. Начало лечения может быть отложено до начала второго триместра.

Режимом выбора для лечения лимфомы Ходжкина на фоне беременности в течение второго и третьего триместра является режим ABVD. Возможно так же использование винбластина и дакарбазина в режиме монотерапии. Применения более интенсивных режимов химиотерапии, таких как BEACOPP, нежелательно. За месяц до родоразрешения химиотерапия прекращается.

При диагностировании лимфомы Ходжкина в III или IV стадии болезни в первом триместре беременности, когда требуется срочное начало лечения, решается вопрос о прерывании беременности консилиумом врачей онкологов и акушеров-гинекологов. При категорическом отказе от прерывания беременности пациенткой и наличии явных признаков прогрессирования болезни начинают химиотерапию винбластином в монорежиме до второго триместра.

Считается, что исход заболевания у беременных при своевременном начале лечения, такой же как и у небеременных.

**39.8. Общие принципы лечения лимфомы Ходжкина с гистологическим вариантом нодулярный тип лимфоидного преобладания.**

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием является самостоятельным, редко встречающимся вариантом лимфомы Ходжкина. Характеризуется индолентным течением. В отличие от классической лимфомы Ходжкина В-лимфоциты при данном типе лимфомы Ходжкина интенсивно экспрессируют CD 20 рецепторы.

Стандартом лечения пациентов с IA стадией (без массивного поражения) с гистологическим вариантом нодулярный тип лимфоидного преобладания является лучевая терапия на вовлеченные зоны (**IFRT)** в РОД 1,8 Гр СОД 30,6 Гр.

Более распространенные стадии требуют проведения химиотерапии. Стандартная тактика в настоящее время не определена. Подход к терапии с соблюдением принципов лечения классической лимфомы Ходжкина уступает место использованию ритуксимаб-содержащей химиотерапии с применением режимов R-CHOP либо R-CVP, однако доказательной базы в виде проспективных исследований еще нет.

При IБ – IIА стадиях предпочтительно проведение 3 курсов химиотерапии по схеме R-CVP с последующим ПЭТ/КТ и определением дальнейшей тактики мультидисциплинарным консилиумом (продолжение химиотерапии, лучевая терапия либо наблюдение).

В остальных случаях показано проведение 6 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP либо R-CVP.

При рецидиве заболевания обязательно должна выполняться биопсия в связи с высоким риском трансформации в неходжкинскую лимфому.

**39.9. Лечение рецидивов лимфомы Ходжкина.**

Установление рецидива требует проведения обследования как при первичной диагностике для определения распространенности рецидива. Необходимо также получить морфологическую верификацию.

В случае рецидива (либо неэффективности терапии первой линии) лимфомы Ходжкина у соматически компенсированных пациентов в возрасте до 60 лет в случае сохранения чувствительности к химиотерапии необходимо определить возможность проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток. Для этого пациент направляется в Республиканский центр трансплантации костного мозга.

В тех случаях, когда применение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток невозможно (включая случаи отсутствия ответа на индукционную терапию), проводится химиотерапия по схемам лечения второй линии (терапия «спасения»).

Возможны и исключения – так, например, пациентам из группы низкого риска с рецидивом болезни через несколько лет после первичного лечения, включавшего 2 цикла химиотерапии по схеме ABVD в комбинации с лучевой терапией, в качестве терапии «спасения» может быть успешно применена терапия по схеме BEACOPP escalated.

Вопрос о применении лучевой терапии при лечении рецидивов решается индивидуально.

Пациенты старше 60 лет получают лечение по индивидуальным программам с учетом физического состояния и сопутствующих заболеваний.

При рецидиве болезни после аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у молодых пациентов с сохранной химиочувствительностью следует обсуждать вопрос о возможности проведения аллогенной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

У пациентов с прогрессированием классической лимфомы Ходжкина на фоне двух линий химиотерапии по поводу рецидивного/рефрактерного течения в тех случаях, когда невозможно проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток, мультидисциплинарным консилиумом онкологического учреждения может быть рассмотрена возможность проведения анти-CD30 терапии брентуксимаб ведотином.

Режимы химиотерапии второй линии:

**39.9.1.**СхемаDHAP:

Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни.

Цисплатин 100 мг/м2 внутривенно в 1-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин по 2000 мг/м2 внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м2) с постгидратацией.

Интервал между курсами 3-4 недели.

**39.9.2.**Схема IGEV

Ифосфамид 2000 мг/м2 внутривенная 2-х часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни с пред- и постгидратацией;

Месна 2000 мг/м2 внутривенная 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни, 200 мг/м2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

Гемцитабин 1000 мг/м2 внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й и 4-й дни;

Винорельбин 20 мг/м2 внутривенная 6-10 минутная инфузия в 1-й день;

Преднизолон 100 мг/м2внутривенно в 1, 2, 3, 4-й дни;

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) дни 7-12.

Интервал между курсами 3 недели.

**39.9.3.** Схема ICE:

Ифосфамид 5000 мг/м2 внутривенная инфузия во 2-й день с пред- и постгидратацией;

Месна 2000 мг/м2 внутривенная 24-часовая инфузия во 2,3-й дни, 200 мг/м2 вводится перед началом инфузии ифосфамида;

Карбоплатин AUC 5 (но не более 800 мг) инфузия во 2-й день

Этопозид 100 мг/м2 внутривенная инфузия в 1, 2, 3-й дни

Интервал между курсами 3-4 недели.

**39.10. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

После завершения лечения контрольное обследование пациентов проводится в следующие сроки:

анамнез, физикальное обследование и общий анализ крови – каждые три месяца на первом году, каждые шесть месяцев в течение последующих трех лет, затем один раз в год;

ПЭТ-КТ по завершении программы лечения выполняется через 3 месяца по окончании лучевой терапии и спустя 6 недель после завершения курсов ПХТ в тех случаях, когда при предыдущем исследовании не был достигнут полный метаболический ответ.

МСКТ исследование может быть назначено через 6, 12 и 24 месяца после завершения лечения или по показаниям;

исследование функции щитовидной железы у пациентов, которым проводилось облучение шеи – через 12 и 24 месяца, и в дальнейшем раз в пять лет;

при облучении лимфоколлекторов, расположенных выше диафрагмы, женщинам, в пременопаузальном периоде, особенно в возрасте до 25 лет – должен проводиться скрининг на индуцированный рак молочной железы клинически, а после 40-50 лет – выполняться маммография.

Необходимо учитывать то, что риск поздних осложнений химиолучевого лечения, наиболее серьезными из которых являются индуцированные злокачественные опухоли и сердечно-сосудистая патология, увеличивается с каждым годом наблюдения. Через 15 лет смертность от таких осложнений уже превышает смертность от собственно прогрессирования лимфомы Ходжкина. Поэтому в наблюдении за пациентами, завершившими программное лечение, обязательным является участие онколога, в зависимости от характера проведенной химиотерапии (количество и доза алкилирующих препаратов, суммарная доза доксорубицина и блеоцина) и зон облучения в индивидуальном порядке определяющего целесообразность скрининга определенных форм рака и функциональных нарушений со стороны легких и сердечно-сосудистой системы.