



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при лимфоме Ходжкина

A. Engert<sup>1</sup>, D.A. Eichenauer<sup>1</sup> & M. Dreyling<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, University of Köln, Köln, Germany;

<sup>2</sup>Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

## Заболееваемость

- Заболееваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) в странах Европейского союза составляет 2,2 случаев на 100 тыс. человек в год, а смертность — 0,7 случаев на 100 тыс. человек в год.

## Диагноз

- Патологоанатомический диагноз ЛХ устанавливается в соответствии с критериями, приведенными в классификации Всемирной организации здравоохранения на основании исследования хирургической или эксцизионной биопсии лимфоузла, при условии достаточного количества свежемороженого и фиксированного в формалине материала.
- Классический вариант ЛХ включает нодулярный склероз, смешанноклеточный вариант, вариант богатый лимфоцитами и вариант с лимфоидной деплецией и составляет примерно 95% всех случаев ЛХ.
- Классический вариант отличается от ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием (ЛХЛП), который соответственно составляет 5% всех случаев.

## Стадирование и оценка факторов прогноза

- Обязательными диагностическими методами являются: рентген грудной клетки, компьютерная томография шеи, груди и брюшной полости, биопсия и аспирация костного мозга.
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа. Не рекомендуется проведение лапароскопии с целью стадирования [II,A].
- Обязательными лабораторными методами диагностики являются: подсчет формулы крови, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общая биохимия крови, включая определение уровней С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, ЛДГ, печеночных ферментов и альбумина [II-III,A]; скрининг на наличие гепатитов В (HBV), С (HCV) и ВИЧ.
- Стадирование осуществляется в соответствии с критериями классификации Ann Arbor, с учетом В-симптомов и других факторов риска, представленных в таблице №1. Выбор терапии осуществляется в соответствии с критериями, также представленными в таблице №1. После завершения стадирования пациент должен быть отнесен в одну из следующих категорий: локализованная, промежуточная и распространенная стадии; в соответствии с которыми планируется терапия.

## Дополнительное обследование перед началом лечения

- Для выделения пациентов с повышенным риском развития острых и отсроченных осложнений лечения обязательно предварительное исследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
- Показана консультация отоларинголога, особенно при наличии поражения в области головы-шеи

- Так как химио- и ЛТмогу привести к необратимой стерильности пациента, необходимо обсуждение вопроса о возможной криоконсервации спермы/ткани яичника перед началом терапии с пациентами обоих полов.

**Таблица №1. Стадирование ЛХ (классификация Ann Arbor).**

Терапевтическая группа	EORTC/GELA	GHSB
Пациенты с ограниченными стадиями	Стадии I-II (наддиафрагмальное поражение) без факторов риска	Стадии I-II без факторов риска
Промежуточные стадии	Стадии I-II (наддиафрагмальное поражение) $\geq 1$ фактора риска	Стадии I, IIA $\geq 1$ фактора риска Стадии IIB с факторами риска C/D, но не A/B
Распространенные стадии	Стадии III-IV	Стадия IIB с факторами риска A/B Стадии III-IV
Факторы риска	большая медиастинальная масса возраст $\geq 50$ лет повышенное СОЭ <sup>б</sup> поражение $\geq 4$ зон л/у	большая медиастинальная масса <sup>а</sup> наличие экстранодального поражения повышенное СОЭ поражение $\geq 3$ зон л/у

GHSB — Немецкая группа по изучению ЛХ; EORTC — Европейская организация по изучению и терапии рака; GELA — французская группа по изучению лимфом у взрослых.

<sup>а</sup>Большая медиастинальная масса составляет более 1/3 от максимального горизонтального диаметра грудной клетки. <sup>б</sup>Увеличение СОЭ  $>50$  мм/ч при отсутствии и  $>30$  мм/ч при наличии В-симптомов В-симптомы: температура, ночная потливость, потеря массы тела.

## План лечения

### Начальные (ограниченные) стадии

- Стандартом лечения локальных стадий ЛХ являются 2 — 3 курса полихимиотерапии по схеме ABVD (адриамицин/блеомицин/винбластин/дакарбазин) (таблица №2) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) в дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [I, A].
- На данный момент нет четкого ответа на вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых пациентов. Проводимые в настоящий момент несколько исследований, изучающих возможность стратификации лечения на основании данных ПЭТ, еще не завершены и данные не проанализированы.

**Таблица №2. Режим ABVD.**

Препарат	Доза	Способ введения	Режим введения
Адриямицин	25 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 1 и 15
Блеомицин	10 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 1 и 15
Винбластин	6 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 1 и 15
Дакарбазин	375 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 1 и 15

### Промежуточные стадии

- Стандартом лечения считается назначение 4 циклов ABVD в комбинации с лучевой терапией на зоны исходного поражения.
- В группе соматически сохранных пациентов моложе 60 лет, данная терапия в настоящее время меняется на более интенсивный подход (таблица №3), включающий 2 курса BEACOPP escalated (блеомицин/ этопозид/ адриамицин/ винкристин/ прокарбазин/ преднизолон в эскалированных дозах) с последующими 2 курсами ABVD и облучением зон исходного поражения в дозе 30 Гр. За трехлетний период наблюдения продолжительность времени свободного от неудач лечения (FFTF) при данном подходе оказалась более длительной в сравнении со стандартными 4 курсами ABVD в комбинации с ЛТ. Однако данные о продолжительности эффекта и отсроченной токсичности (включая стерильность) на фоне режима BEACOPP escalated, на сегодняшний день отсутствуют.
- Так же как и для пациентов с ограниченными стадиями ЛХ, на данный момент нет четкого ответа на вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых пациентов. Проводимые в настоящий момент исследования, изучающие возможность стратификации лечения на основании данных ПЭТ, еще не завершены и данные не проанализированы.

Таблица №3. Режим BEACOPP escalated.

Препарат	Доза	Способ введения	Режим введения
Этопозид	200 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 1-3
Адриамицин	35 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 1
Циклофосфамид	1250 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 1
Блеомицин	10 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 8
Винкристин	1,4 мг/м <sup>2</sup>	в/в	День 8
Прокарбазин	100 мг/м <sup>2</sup>	per os	День 1-7
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup>	per os	День 1-14
G-CSF		подкожно	С 8-го дня

### Продвинутые (распространенные) стадии

- Стандартом лечения при продвинутых стадиях является химиотерапия. ЛТ применяется у пациентов с большими остаточными массами после химиотерапии.
- Пациентам в возрасте до 60 лет рекомендовано назначение 6 циклами (при полной ремиссии после 4 курсов) или 8 циклами (при частичной ремиссии после 4 курсов) ABVD.
- Альтернативной лечебной тактикой является назначение 8 циклов по схеме BEACOPP escalated (адриамицин/ циклофосфан/ винкристин/ прокарбазин/ преднизолон) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 1,5 см в дозе 30Гр [I-II,A]. BEACOPP escalated с последующей ЛТ приводит к лучшим показателям времени свободного от неудач лечения (FFTF) и общей выживаемости, однако режим отличается повышенной токсичностью и требует применения гранулоцитарных колоние-стимулирующих факторов (G-CSF).
- Терапией выбора для пациентов в возрасте старше 60 лет остается режим ABVD + ЛТ резидуальных лимфомных масс размером более 1,5 см в дозе 30Гр.
- BEACOPP-эскалированный не рекомендуется к использованию у пожилых пациентов группе по причине высокой токсичности [I-II, A].

- Терапия соматически ослабленных пациентов должна обсуждаться индивидуально.
- Целью исследований, проводимых в настоящее время является снижение токсичности лечения 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, кто требует проведения стандартного или более интенсифицированного лечебного подхода. По предварительным данным некоторых исследований ПЭТ служит хорошим индикатором прогноза неудачи лечения для пациентов продвинутой стадии, леченных по схеме ABVD. Стратификация пациентов на основании данных ПЭТ, однако, пока еще не может быть отнесена к стандартным подходам, поскольку метод не опробован в рандомизированных клинических исследованиях.

### **Лечение рецидивов ЛХ**

- Для большинства пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ЛХ высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток является терапией выбора [I,A].
- Целью терапии "спасения", проводимой по схеме ДНАР (дексаметазон/ высокодозный цитарабин/ цисплатин) или IGEV (ифосфамид/ гемцитабин/ везид/ дексаметазон) служит уменьшение опухолевой массы и мобилизация стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии [I,A].
- Пациентам из группы низкого риска с рецидивом болезни после первичного лечения, включающего 2 цикла ХТ в комбинации с ЛТ, в качестве терапии «спасения» может быть успешно применена терапия по схеме BEACOPP escalated [IV, B].
- При рецидиве после аутологичной трансплантации стволовых клеток в группе молодых пациентов с сохраненной химиочувствительностью могут проводиться режимы кондиционирования сниженной токсичности с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток [II-III,B]. Кондиционирование сниженной токсичности не является, однако стандартом лечения ЛХ и должно проводиться в рамках протоколов клинических исследований.
- При назначении гемцитабин-содержащих режимов и/или локальной ЛТ с паллиативной целью можно ожидать достаточный процент ремиссий, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости. В настоящее время с внедрением новых терапевтических молекул, антител и иммунотоксинов подходы классической паллиативной терапии существенно меняются. Пациенты, которым может быть проведена терапия новыми препаратами, должны быть направлены в соответствующие центры для участия в исследованиях.

### **Лечение ЛХ, вариант с нодулярным лимфоидным преобладанием (ЛХЛП)**

#### **Стадия IA без факторов риска**

- ЛТ в дозе 30 Гр является стандартом лечения в данной группе больных [III,A].
- Другие стадии
- Лечение других стадий данного варианта болезни, кроме стадии IA без факторов риска, идентично лечению классической ЛХ.
- Рецидивы ЛХ, вариант с нодулярным лимфоидным преобладанием (ЛХЛП)
- В отличие от большинства случаев классической ЛХ, опухолевые клетки интенсивно экспрессируют молекулу CD20, поэтому локальные рецидивы подлежат монотерапии ритуксимабом [III, B].

- При диссеминированных рецидивах применяется более агрессивная терапия "спасения" в комбинации с ритуксимабом.

## Оценка эффективности лечения

- Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 4 циклов химиотерапии и после окончания всей программы (химио или химиорадиотерапии). Обследование пациента должно обязательно включать тщательный осмотр, клинические анализы, а также КТ.
- В исследованиях пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ раннее проведение промежуточного ПЭТ (после 2-3 курсов терапии) позволяет выделять группу плохого прогноза.
- Стратификация пациентов на основании данных ПЭТ должна применяться в рамках протоколов клинических исследований и не может считаться стандартным подходом.
- ПЭТ, проведенное после окончания терапии, позволяет обнаружить персистенцию активной опухолевой ткани, однако исследование может также давать ложно-положительные результаты.

## Наблюдение

- Осмотр, опрос пациента, а также лабораторные анализы должны проводиться каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев до 4-го года и в дальнейшем — один раз в год.
- Дополнительное исследование функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) должно быть проведено на 1 и 2 году после окончания терапии и далее, как минимум, в течение 5 лет [III, A].
- Для подтверждения ремиссии должна быть выполнена КТ и другие радиологические исследования, проводившиеся в процессе диагностики и лечения. В дальнейшем проведение КТ показано при появлении подозрительных симптомов.
- ПЭТ не рекомендуется в качестве рутинного метода наблюдения.
- Пациенты должны быть тщательно опрошены на предмет наличия симптомов, указывающих на проявление отсроченной токсичности, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
- Рекомендуется регулярный скрининг (маммография у пациентов, получивших ЛТ) на предмет исключения вторичного рака и гемобластозов после завершения терапии ЛХ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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 Hodgkins lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3495–3502.
2. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkins disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916–1927.
3. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A et al. Dose-intensified combined modality treatment with 2 cycles of BEACOPPescalated followed by 2 cycles of ABVD and involved field radiotherapy (IF-RT) is superior to 4 cycles of ABVD and IF-RT in patients with early unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 trial. *Blood* 2008 (ASH Annual Meeting Abstracts); 112: Abstr 367.
4. 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 Hodgkins disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
5. Morschhauser F, Brice P, Ferme C et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/ refractory Hodgkins lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5980– 5987.
6. Josting A, Rudolph C, Reiser M et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/ cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkins disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 1628–1635.

7. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkins lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35–41.
8. 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 Hodgkins lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2000–2005.
9. Josting A, Nogova L, Franklin J et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkins lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1522–1529.
10. Sureda A, Robinson S, Canals C et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkins lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 455–462.
11. Peggs KS, Hunter A, Chopra R et al. Clinical evidence of a graft-versus- Hodgkins-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365: 1934–1941.
12. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM et al. Rituximab in lymphocytedominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285–4289.
13. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocytedominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109–111.
14. 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.
15. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkins lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746–3752.
16. 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.
17. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–586.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова