

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

Д.м.н, профессор, Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

на тему:

«Лимфома Ходжкина. Диагностика. Лечение.»

Выполнил:

клинический ординатор 1 года специальности ОНКОЛОГИЯ

Степанов Николай Андреевич

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н, доцент, Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск

2023

Содержание

Введение.....	3
Международные факторы прогноза и тактика лечения.....	5
Факторы неблагоприятного прогноза и тактика лечения.	7
Протокол терапии больных лимфомой Ходжкина.	8
Необходимые обследования.....	9
Тактика ведения при терапии по программе BEACOPP-14.....	10
Мониторинг во время терапии.....	13
Снятие с лечения.....	14
Список литературы.	16

Введение.

Лимфома Ходжкина (ЛХ, лимфогранулематоз) - опухоль лимфатической системы, определяющим морфологическим субстратом которой являются крупные опухолевые клетки: многоядерные клетки Рид-Березовского-Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина, лакунарные клетки, мумифицированные формы, обычно располагающиеся среди выраженного микроокружения. Опухолевая популяция составляет 1-5% от массы опухолевой ткани и расположена среди резко преобладающего клеточного микроокружения, представленного мелкими лимфоидными клетками, плазматическими клетками, гистиоцитами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами в различном соотношении, иногда с формированием гранулем (саркоидоподобной реакцией). Состав микроокружения и морфология преобладающей популяции опухолевых клеток определяют гистологический вариант опухоли. Лимфома Ходжкина имеет В-клеточное происхождение; нормальным аналогом опухолевых клеток является фолликулярная В-клетка.

Заболеваемость ЛХ варьируется от 0,1 до 2,8 на 100 000 населения, с минимальной заболеваемостью в азиатской популяции и максимальной в западно-европейской. В РФ заболеваемость составляет 2,1 на 100 000 населения, в США - 2,8, с пиками в возрасте 16-30 лет и старше 55 лет.

В соответствии с классификацией ВОЗ в редакции 2017 г. различают следующие формы ЛХ:

1. Классическая форма, которая составляет примерно 95% всех случаев ЛХ и представлена следующими гистологическими вариантами: нодулярный склероз I и II типа, смешанноклеточный вариант, вариант, богатый лимфоцитами, и лимфоидное истощение.
2. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП), которая составляет около 5% всех случаев ЛХ.

Клетки Березовского-Штернберга (БШ) характеризуются хромосомными перестройками с вовлечением 9p24.1-локуса 9-й хромосомы в 97% случаев и сверхэкспрессией гена лиганда PD-1 (PD-L1, PD-L2). Т-лимфоциты микроокружения экспрессируют мембранный белок PD-1, который является отрицательным регулятором их активации и Функции. Передача сигнала через рецептор PD-1 при взаимодействии с PD-L1 и PD-L2 приводит к снижению активности Т-клеток, истощению их фенотипа, подавлению противоопухолевого Т-клеточного ответа.

Тип aberrаций с вовлечением локуса 9p24.1 при лимфоме Ходжки-на является прогностическим фактором эффективности терапии первой линии. Самый неблагоприятный тип - амплификация локуса 9p24.1, при которой выживаемость без прогрессирования после первой линии терапии не превышает 40%.

В целях верификации диагноза лимфомы Ходжкина необходимо проведение морфологического и иммуногистохимического исследования биоптата опухоли (лимфоузла).

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-реактивным микроокружением). В опухолевых клетках может

обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER). В части случаев опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. При необходимости дифференциальной диагностики с В-клеточной лимфомой, неклассифицируемой, проводится расширенное иммуногистохимическое исследование с включением в диагностическую панель широкого спектра маркеров В-клеточной дифференцировки, В-клеточных транскрипционных факторов.

Объем поражения определяет стадию лимфомы Ходжкина (в соответствии с классификацией Ann Arbor, модификация Cotswold):

- I стадия - поражение одного лимфоузла или одной группы лимфоузлов в пределах одного сегмента;
- II стадия - поражение нескольких групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы;
- III стадия - поражение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы или лимфоузлов выше диафрагмы и селезенки;
- IV стадия - вовлечение экстранодальных зон (за исключением роста опухоли «по протяжению»).

Отдельно выделяется наличие большой опухолевой массы (размер опухоли > 10 см) - «bulky disease» (рис.1). Симптомы интоксикации (потливость, лихорадка, потеря более 10% массы тела) обозначаются символом «В», их отсутствие - символом «А».

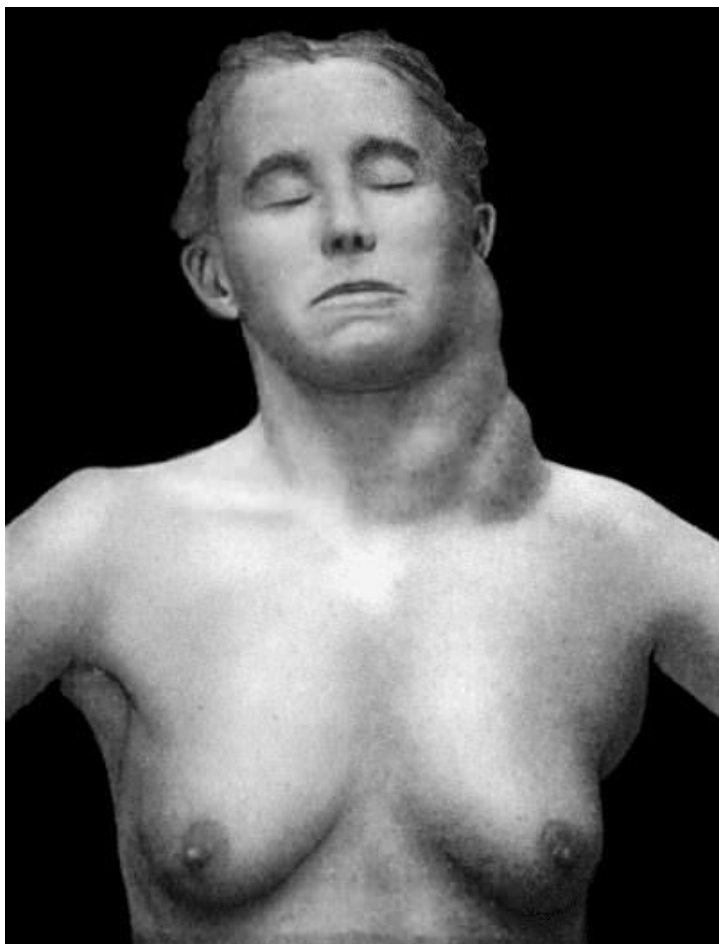


Рисунок 1. Лимфома Ходжкина в размере более 10 см (bulky).

Международные факторы прогноза и тактика лечения.

После стадирования и результатов обследования в соответствии с рекомендациями ESMO 2014 г. пациентов относят к группам риска: с ранними стадиями, благоприятным и неблагоприятным прогнозом, и с распространенными стадиями (табл. 1), в соответствии с чем определяется тактика лечения.

Группы риска	GHSB	EORTC/LYSA
Ранние стадии, благоприятный прогноз	Стадии I—II, без факторов риска	Стадии I—II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз	Стадии I—II, с факторами риска С или D, но без факторов риска А и В	Стадии I—II, поражение выше диафрагмы, с факторами риска
Распространенные стадии	Стадии I—II с факторами риска А и В, стадии III—IV	Стадии III—IV
Факторы риска	А — массивное средостение* В — экстранодальное поражение С — ускорение СОЭ** D — ≥ 3 областей лимфатических коллекторов	А — массивное средостение* В — возраст ≥ 50 лет С — ускорение СОЭ** D — ≥ 4 областей лимфатических коллекторов

Таблица 1. Стратификации больных ЛХ по группам риска

Также для определения тактики лечения используется международный прогностический индекс (МПИ) (табл. 2)

Фактор	Количество баллов
Уровень альбумина 40 г/л	1
Уровень гемоглобина $< 10,5 \text{ г/дл}$	1
Мужской пол	1
Возраст ≥ 45 лет	1
Стадия IV	1
Лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	1
Лимфопения $< 8\%$ при подсчете формулы крови или $< 600/\text{мм}^3$	1

Таблица 2. Международный прогностический индекс

Лимфома Ходжкина является высоко курабельным заболеванием с частотой излечения до 90%. Стратегическая цель терапии первой линии заключается в достижении максимальной эффективности при минимальной токсичности лечения.

Терапевтическая стратегия для ранних стадий ЛХ мало изменилась за последнее время. Стандартом лечения локальных стадий ЛХ без признаков неблагоприятного прогноза являются 2-4 курса полихимиотерапии по схеме

ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в комбинации с лучевой терапией в дозе 20 или 30 Гр на зоны исходного поражения. По данным GHSG, не получено значимых различий в общей и беспрогрессивной выживаемости среди пациентов в зависимости от количества курсов (2 или 4) и дозы локальной ДЛТ (20 или 30 Гр). Беспрогрессивная выживаемость составила 93,5%, общая - 97%. Попытки снизить токсичность терапии за счет исключения блеомицина или дакарбазина привели к снижению безрецидивной выживаемости.

Для пациентов с ранними стадиями заболевания и признаками неблагоприятного прогноза стандартом лечения считаются 4 курса ABVD в комбинации с лучевой терапией на зоны исходного поражения. В группе соматически сохраненных пациентов моложе 60 лет данная терапия в настоящее время меняется на более интенсивный подход, включающий 2 курса BEACOPP escalated с последующими 2 курсами ABVD и облучением зон исходного поражения в дозе 30 Гр, который показал преимущество по выживаемости, свободной от неудач терапии.

При продвинутых (распространенных) стадиях стандартом лечения является химиотерапия. Лучевая терапия применяется у пациентов с большими остаточными массами после химиотерапии:

- Пациентам в возрасте до 60 лет рекомендуется 6 курсов (при полной ремиссии после 4 курсов) или 8 курсов (при частичной ремиссии после 4 курсов) ABVD либо 6 курсов BEACOPP escalated. Затем проводится локальная лучевая терапия в дозе 30 Гр на остаточные образования размером более 1,5 см после курсов ABVD, или положительных по ПЭТ образований после терапии по программе BEACOPP escalated. Терапия по программе BEACOPP escalated позволяет достичь беспрогрессивной выживаемости, равной 87,5%, общей выживаемости - 92%, по данным GHSG.
- Для пациентов старше 60 лет терапией выбора остается режим ABVD (6-8 курсов, в зависимости от достижения ремиссии после 4 курсов) с последующей лучевой терапией в дозе 30 Гр на остаточные образования размером более 1,5 см.

Программу BEACOPP escalated не рекомендуется использовать у пожилых по причине высокой токсичности. Терапия соматически ослабленных пациентов обсуждается индивидуально.

Целью исследований, проводимых в настоящее время, является снижение токсичности лечения без потери эффективности. В большинстве протоколов изучается возможность использования данных промежуточных ПЭТ-исследований для стратификации пациентов на тех, кто может быть излечен укороченной программой, и тех, кто требует стандартного или более интенсивного лечебного подхода. По предварительным данным некоторых исследований, ПЭТ служит хорошим прогностическим фактором в отношении неудачи лечения у пациентов с продвинутыми стадиями, получавших терапию 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.

Факторы неблагоприятного прогноза и тактика лечения.

В гематологической клинике НМИЦ гематологии на основании анализа результатов лечения более 700 больных ЛХ были выделены следующие клинические и морфологические факторы неблагоприятного прогноза.

Клинические факторы:

- большая масса опухоли (размер при КТ > 10 см);
- стремительная манифестация, дебют с В-симптомов;
- рост опухоли на протяжении, боль и сдавление сосудисто-нервных пучков, лимфостаз;
- поражение лимфоузлов нетипичных локализаций (бедренные, подколенные, локтевые и т. д.).

Морфологические факторы:

- синтициальный вариант нодулярного склероза (NS II);
- лимфоидное истощение.

В связи с неудовлетворительными результатами лечения продвинутых стадий ЛХ по программам ABVD, Stanford-5, BEACOPP базисный и на основании собственного 20-летнего опыта лечения ЛХ (в том числе 10-летнего опыта лечения более 400 больных с выделенными нами факторами неблагоприятного прогноза) в НМИЦ гематологии применяется следующий протокол лечения ЛХ.

Протокол терапии больных лимфомой Ходжкина.

Отбор больных на лечение по протоколу

На лечение по протоколу принимаются пациенты в возрасте от 16 до 60 лет с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина (все гистологические варианты).

Противопоказания к принятию больного на лечение по протоколу

- Хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов (NYHA), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, тяжелые нарушения ритма и проводимости.
- Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,25 ммоль/л, за исключением случаев, обусловленных специфическим поражением почечной паренхимы).
- Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных специфическим поражением органа), острый гепатит (уровень сывороточного билирубина более чем в 1,5 раза выше нормы, активность АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше нормы, протромбиновый индекс менее 70%).
- Тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность - одышка более 30 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия P_{O2} менее 80 мм рт. ст.).
- Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики, неэффективность антибиотической терапии).
- Угрожающие жизни кровотечения (кровотечения из желудочно-кишечного тракта, кровоизлияние в головной мозг, метроррагия).
- Тяжелые психические нарушения (бред, продуктивная симптоматика).
- Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, выраженная кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л).
- Декомпенсированный сахарный диабет (уровень глюкозы крови выше 15 ммоль/л).
- Другие сопутствующие онкологические заболевания (рак легких, молочной железы, желудка и т. д.).

Если на момент поступления у пациента было одно из вышеуказанных состояний, но в результате интенсивного симптоматического лечения его удалось купировать (сепсис, пневмония, кровотечение, сахарный диабет и т. д.), то пациент может быть включен в исследование по протоколу.

При II стадии с прогностически неблагоприятными факторами, III и IV стадии проводят 6-8 курсов BEACOPP-14 и облучение остаточных образований размером более 2 см в дозе 30 Гр.

Необходимые обследования.

Комплекс обязательных исследований для выявления распространенности (стадии) и степени активности ЛХ:

- 1) общий анализ крови;
- 2) биохимический анализ крови (с определением активности ЛДГ);
- 3) коагулограмма;
- 4) КТ органов грудной и брюшной полости;
- 5) УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (в отсутствие КТ брюшной полости), малого таза (по показаниям), периферических лимфоузлов, средостения;
- 6) двусторонняя трепанобиопсия костного мозга;
- 7) ЭКГ (по показаниям - ЭхоКГ);
- 8) для женщин - осмотр гинеколога с целью назначения овариопротекции;
- 9) всем мужчинам до начала лечения предлагается провести криоконсервацию спермы в медицинских центрах по проведению ЭКО;
- 10) позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является обязательным, высокоинформативным методом диагностики. ПЭТ, выполненная исходно в дебюте заболевания, позволяет наиболее точно определить объем поражения и рационально выбрать программу химиотерапии и лучевой терапии;
- 11) КТ или МРТ головного мозга.

Тактика ведения при терапии по программе BEACOPP-14.

Больным, принятым на лечение по протоколу, курсы химиотерапии проводят строго в соответствии с дизайном исследования.

До начала химиотерапии каждому больному назначают аллопуринол в дозе 300 мг/м² в сутки. С первого дня курса увеличивают объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе с первого дня курса назначают гидратирующую терапию в объеме 3 л/м² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями.

Расчет доз цитостатических препаратов проводится в соответствии с площадью поверхности тела больного. Дозы цитостатических препаратов пересчитываются после каждого курса полихимиотерапии.

С первого дня каждого курса необходимо назначение препаратов для профилактики пневмоцистной пневмонии: триметоприм/сульфаметоксазол (Бисептол, 480 мг 1 раз в день или 960 мг 2 раза в неделю).

С первого дня каждого курса с гастропротективной целью назначают омепразол, по 20 мг 2 раза в сутки внутрь, или ранитидин, по 150 мг 2 раза в сутки внутрь, для профилактики стероидного остеопороза - препарат Кальций-D3, по 1 таблетке в сутки.

Введение цитостатических препаратов у всех больных должно сопровождаться введением противорвотных средств: ондансетрон, 8 мг в/в однократно перед инфузией цитостатиков.

Во время химиотерапии проводится обработка полости рта антисептиками (Гексорал, Элюдрил, Стоматофит, растворы перманганата калия, фурацилина и др.).

Для повышения уровня лейкоцитов с 9-го дня курса химиотерапии вводят препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 300 мкг/сут (2-4 введения).

При развитии глубокой тромбоцитопении рекомендуется с помощью трансфузий концентратов тромбоцитов поддерживать уровень тромбоцитов в периферической крови не менее 15 000-20 000 в 1 мкл; при высокой лихорадке и инфекционных осложнениях целесообразно увеличивать объем трансфузий тромбоцитов (уровень тромбоцитов не менее 25 000-30 000 в 1 мкл).

При снижении уровня гемоглобина ниже 60 г/л или развитии выраженного анемического синдрома при более высоком уровне гемоглобина рекомендуется проведение заместительной терапии эритроцитной массой.

Овариопротекция: с целью профилактики раннего климакса женщинам после осмотра и консультации гинеколога, исследования расширенной коагулограммы назначаются оральные контрацептивы на фоне постоянной антикоагулянтной терапии в соответствии с протоколом профилактики тромбозов при тромбофилии.

В процессе диагностики и лечения ЛХ наиболее грозными осложнениями, с которыми могут встретиться практикующие врачи, являются синдром сдавления верхней полой вены и тромботические осложнения.

Синдром верхней полой вены (СВПВ) - неотложное состояние, связанное с нарушением кровообращения в бассейне верхней полой вены. В основе развития СВПВ лежат три основных патологических процесса (рис. 2):

- сдавление вены извне;
- прорастание стенки вены злокачественной опухолью;
- тромбоз верхней полой вены.

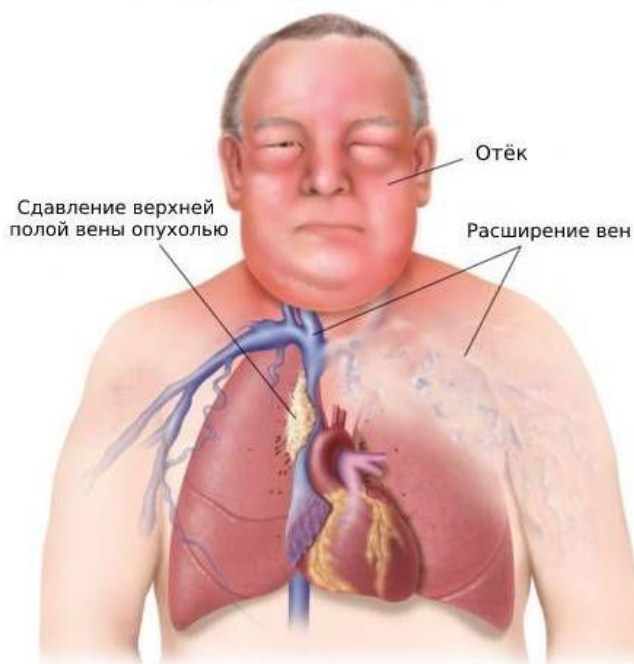


Рисунок 2. Синдром верхней полой вены

Течение СВПВ может быть острым или медленно прогрессирующим. Жалобы больного крайне разнообразны: головная боль, тошнота, головокружение, изменение внешности, осиплость голоса, кашель, дисфагия, боли в грудной клетке, затрудненное дыхание, одышка, сонливость, обмороки, судороги. При физикальном обследовании выявляются наиболее характерные признаки СВПВ: расширение, набухание вен шеи, грудной стенки и верхних конечностей; отек лица, шеи или верхнего плечевого пояса; цианоз или полнокровие лица (плетора); тахипноэ.

Для диагностики СВПВ бывает достаточно клинических данных и физикального обследования. Рентгенография грудной клетки в прямой и боковых проекциях и КТ показаны всем больным в случаях неотложных состояний и при подозрении на нарушение проходимости верхней полой вены. При СВПВ целесообразно проведение КТ с контрастированием, которая позволяет уточнить контуры опухоли и степень поражения лимфатических узлов средостения. В некоторых клинических ситуациях полезно доплеровское УЗИ сонных или надключичных вен с целью дифференциальной диагностики между тромбозом и внешней обструкцией.

Экстренные симптоматические мероприятия направлены на спасение жизни больного. Они необходимы, чтобы обеспечить поступление воздуха в легкие, ликвидировать непроходимость верхней полой вены и сдавление органов средостения. Кроме покоя, возвышенного положения и кислородотерапии могут потребоваться

трахеостомия, интубация, введение противосудорожных средств. Показано применение диуретиков (фуросемид, маннитол) и глюкокортикоидов. Рекомендуется введение гидрокортизона, от 100 до 500 мг в/в с последующим снижением дозы каждые 6-8 ч с учетом клинической картины, или назначение преднизолона, 60-90 мг в/в, затем по 40--60 мг в сутки внутрь. Следует заметить, что эффективность глюкокортикоидов в данной ситуации не была доказана в клинических исследованиях и рекомендации по их назначению сделаны на основании опыта применения в клинической практике. Решающее значение имеет экстренное начало курса полихимиотерапии.

При тромбозе верхней полой вены показано лечение антикоагулянтами и фибринолитическими препаратами. Но эти препараты должны назначаться только в тех случаях, когда диагноз тромбоза верхней полой вены подтвержден флебографией или отсутствуют признаки улучшения при лечении другими методами.

По нашим клиническим данным, частота тромбозов при ЛХ наименьшая среди всех опухолей лимфатической системы (5,9%). Наиболее часто тромбозы локализовались в венах нижних конечностей (41,5%), тромбоз эмболии ветвей легочной артерии отмечена в 12% случаев. В 41,6% случаев причиной тромбоза была компрессия сосудов конгломератами лимфатических узлов, в 30,5% тромбоз развился в период выхода из миелотоксического агранулоцитоза (в основном у женщин, принимающих гормональные контрацептивы). При проведении высокодозной терапии увеличения частоты тромботических осложнений не отмечено. Прямой связи тромбофилических мутаций с частотой тромбозов у больных с лимфомами не выявлено. Однако профилактика тромботических осложнений показана больным ЛХ с большой массой опухоли, компрессией или прорастанием опухолью сосудов, больным пожилого возраста и пациенткам, получающим гормональные контрацептивы.

Мониторинг во время терапии.

1. Подсчет баланса вводимой и выделяемой жидкости - ежедневно;
АД, ЧСС, температура - два раза в день.
2. Гемограмма - 1-й и 8-й дни каждого курса полихимиотерапии, при наличии показаний - чаще.
3. Коагулограмма - еженедельно, при необходимости - чаще.
4. Биохимический анализ крови (уровни электролитов, креатинина, активность аминотрансфераз) - как минимум в 1-й и 8-й дни каждого курса; при развитии осложнений, синдрома распада опухоли на фоне терапии амфотерицином В, нефротоксичными антибиотиками - ежедневно.
5. Трепанобиопсия - при исходном вовлечении костного мозга после 4-го или 6-го курса полихимиотерапии.
6. КТ органов грудной клетки, брюшной полости, УЗИ брюшной полости, периферических лимфоузлов - после каждых двух курсов химиотерапии. 7. При подъеме температуры: рентгенография, КТ грудной клетки, в зависимости от очага инфекции - посевы (периферическая кровь, катетер, зев, моча, лаваж и др.).
8. При появлении неврологической симптоматики, головных болей, менингизма, сонливости, загруженности выполняют люмбальную пункцию (посевы СМЖ на бактериальную и грибковую микрофлору, исследования на герпетические инфекции) и КТ/МРТ головного мозга.
9. ЭхоКГ - при наличии показаний.

Снятие с лечения.

При II стадии ЛХ без «bulky disease» при наличии признаков неблагоприятного прогноза проводят 4-6 курсов полихимиотерапии по программе BEACOPP-14 (в отсутствие остаточных образований после 4 курсов завершают терапию).

При II стадии с «bulky disease» и III-IV стадиях ЛХ проводят 6-8 курсов полихимиотерапии по программе BEACOPP-14. Количество курсов определяется динамикой регрессии опухоли: при продолжающемся уменьшении размера остаточного образования после 6-го курса (по сравнению с 4-м курсом) проводят еще 2 курса полихимиотерапии (всего 8 курсов). Если динамики после 6-го курса нет и нет клинических признаков болезни, полихимиотерапию завершают и при остаточных образованиях размером более 2 см проводят лучевую терапию в дозе 30 Гр. Дополнительным методом оценки эффективности лечения, помимо КТ, может служить УЗИ средостения и периферических лимфоузлов (важный признак - отсутствие васкуляризации лимфоузлов при ремиссии) и ПЭТ, которую проводят через 4 недели после полихимиотерапии.

При трудностях в трактовке результатов КТ, УЗИ и ПЭТ целесообразны дополнительный пересмотр данных, записанных на электронных носителях, и коллегиальное решение о дальнейшей тактике терапии.

Через 3 месяца после завершения лечения больным проводят полное контрольное обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови, УЗИ, КТ и т. д.). При наличии ремиссии следующие контрольные обследования проводят каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, далее ежегодно.

Полная ремиссия констатируется при полном отсутствии клинических признаков болезни и отсутствии остаточных образований. При наличии стабильных остаточных образований и отсутствии клинических признаков болезни констатируется неуточненная полная ремиссия и, в отсутствие отрицательной динамики в течение 1 года, - полная ремиссия заболевания. При возможности выполнения ПЭТ полная ремиссия устанавливается сразу, если остаточные образования ПЭТ-негативны.

Прогрессия заболевания констатируется при появлении во время лечения новых очагов поражения и/или увеличении первичных очагов поражения. Прогрессию заболевания необходимо подтверждать гистологически.

Рецидивы заболевания - ранние (в течение первого года) и поздние - также подтверждаются гистологически.

Тактика лечения при прогрессии и рецидивах лимфомы Ходжкина

При прогрессии и раннем рецидиве ЛХ больного переводят на полихимиотерапию второй линии по программам Dexam, DHAP, IGCV с перспективой высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТСКК).

При позднем рецидиве после достижения ремиссии также проводится консолидация высокодозной терапией с ауто-ТСКК.

При неудаче терапии второй линии, а также при рецидиве после ауто-ТСКК возможно применение ниволумаба или брентуксимаба ведотина.

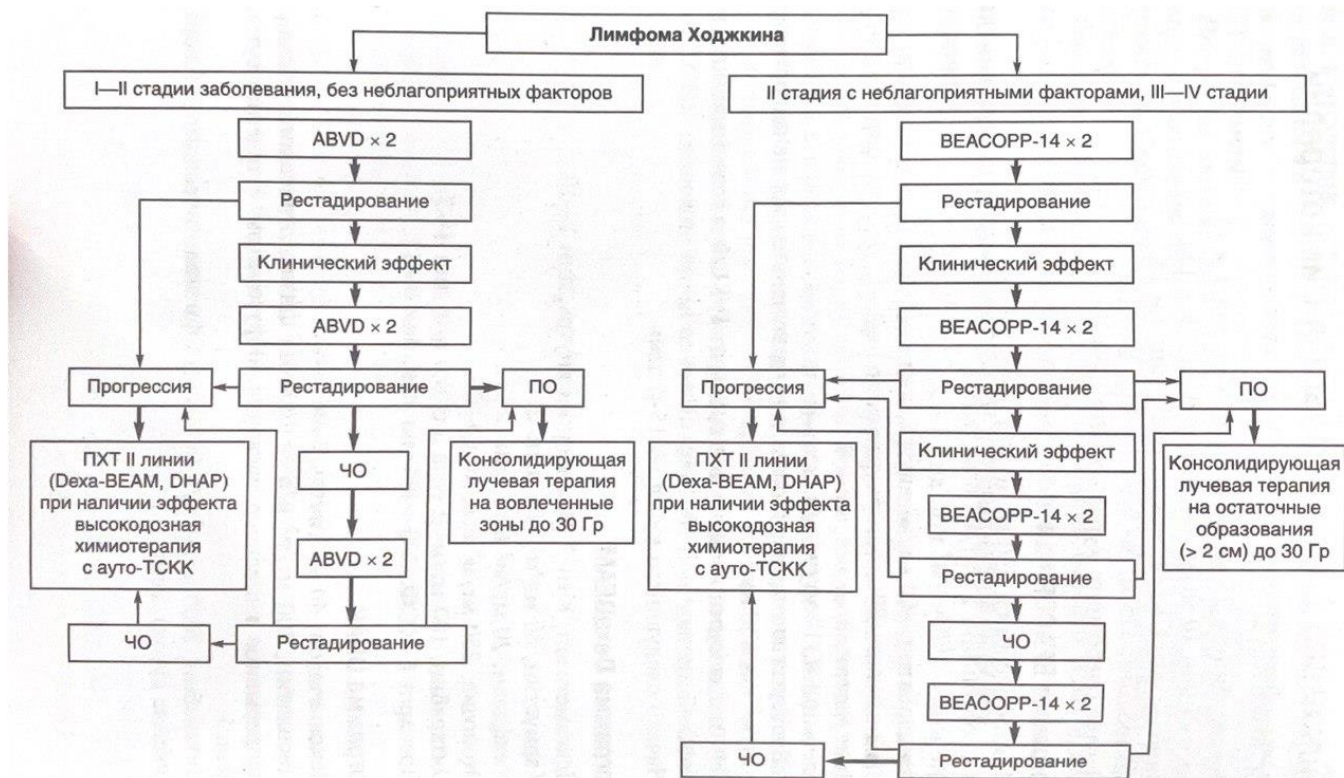


Рисунок 3. Алгоритм терапии лимфомы Ходжкина

Список литературы.

1. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol* 2011; 29:1812-1826.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Старинского В. В., Петровой Г. В. - М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2015.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375-2390.
4. Greaves P, Clear A, Owen A et al. Defining characteristics of classical Hodgkin lymphoma microenvironment T-helper cells. *Blood* 2013; 122:2856--2863.
5. Muenst S, Hoeller S, Dirnhofer S, Tzankov A. Increased programmed death-1 tumor-infiltrating lymphocytes in classical Hodgkin lymphoma substantiate reduced overall survival. *Hum Pathol* 2009; 40:1715-1722.
6. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3462-3473.
7. Nijland M, Veenstra RN, Visser L et al. HLA dependent immune escape mechanisms in B-cell lymphomas: Implications for immune checkpoint inhibitor therapy *Oncoimmunology* 2017; 6:1295202.
8. Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol* 2016; 34:2690-2697.
9. Ok CY, Young KH Targeting the programmed death-1 pathway in lymphoid neoplasms. *Cancer Treat Rev* 2017; 54:99-109.
10. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:4234-4242.
11. Behringer K, Goergen H, Hitz F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 385:1418-1427.
12. Engert A, Haverkamp H. 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 379:1791-1799.