

Клинические рекомендации

Лимфома Ходжкина

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: **C81**

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация онкологов России
- Российское общество онкогематологов
- Национальное гематологическое общество
- Национальное общество детских гематологов и онкологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	7
2.1 Жалобы и анамнез.....	8
2.2 Физикальное обследование	8
2.3 Лабораторные диагностические исследования	9
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	11
2.5 Иные диагностические исследования	13
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	15
3.1 Первая линия терапии кЛХ, ранние стадии, у пациентов 18-60 лет	15
3.2 Первая линия терапии кЛХ, распространенные стадии, у пациентов 18-60 лет	18
3.3 Первая линия терапии кЛХ у детей и подростков до 18 лет.....	22
3.4 Первая линия терапии кЛХ у пациентов старше 60 лет.....	23
3.5 Выбор терапии второй и последующих линий у пациентов с кЛХ	25
3.6 Лечение нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием	30
3.7 Лимфома Ходжкина и беременность	31

3.8 Оценка ответа на лечение.....	33
3.9 Сопутствующая и сопроводительная терапия.....	33
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	35
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	35
6. Организация медицинской помощи	39
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	42
7.1 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ЛХ	42
7.2 Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ	43
7.3. Оценка ответа на лечение при лимфомах.....	50
Критерии оценки качества медицинской помощи	51
Список литературы.....	53
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	58
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	61
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	65
Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ	65
Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии	72
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	73
Приложение В. Информация для пациента	76
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	78
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)	78
Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных.....	78

Список сокращений

аутоТГСК – трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

Г-КСФ – человеческий рекомбинатный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДВККЛ - диффузная В-крупноклеточная лимфома

кЛХ – классическая лимфома Ходжкина

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

МПИ – международный прогностический индекс

НЛХЛП - нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

РФП - радиофармпрепарат

ПР – полная ремиссия

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

СОД – суммарная очаговая доза

ХТ – химиотерапия

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

ECOG – оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) – см. приложение Г1.

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

Первичный пациент – пациент с верифицированным диагнозом ЛХ, ранее не получавший лекарственного лечения

Терапия спасения – терапия 2-й и последующих линий, направленная на излечение или увеличение продолжительности жизни пациентов, не ответивших или прогрессирующих после первой линии терапии.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология ЛХ неизвестна. К опухолевой популяции ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. ЛХ характеризуется выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C81 – лимфома Ходжкина

- C81.1 Нодулярный склероз (классической) лимфомы Ходжкина
- C81.2 Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина
- C81.3 Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина
- C81.4 Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich) (классическая) лимфома Ходжкина
- C81.7 Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина
- C81.9 Лимфома Ходжкина неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Традиционно выделяют классическую ЛХ (кЛХ) и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП). Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением (морфологическая и иммуногистохимическая диагностика различных вариантов ЛХ – см. раздел 7.1 данных рекомендаций) [3].

Кроме определения гистологического варианта ЛХ, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания и группа риска (см. раздел 7.2 данных рекомендаций) [4].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы заболевания могут включать [4]:

- бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов;
- симптомы интоксикации (В-симптомы – лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев);
- интермиттирующая лихорадка;
- кожный зуд;
- у пациентов с массивным поражением средостения – боль в груди, кашель, одышка, симптомы сдавления верхней полой вены.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки УДД и УРР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза/состояния: *диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования*

биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией ВОЗ 2017 г. [1,3]

2.1 Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: при сборе анамнеза необходимо уточнять в том числе семейный анамнез.

- У всех пациентов с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, перед каждым последующем циклом химиотерапии, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** сбор жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: при первичном особый акцент необходимо делать на сроки и темпы увеличения лимфоузлов (основной симптом ЛХ – лимфаденопатия, развивающаяся постепенно и ассиметрично), неспецифические симптомы интоксикации (лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев), симптомы поражения верхнего средостения (навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ).

2.2 Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, перед каждым последующем циклом химиотерапии, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и

аускультации терапевтической для уточнения распространенности и тяжести течения заболевания [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), а также осмотреть кожные покровы, миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, планирования терапевтической тактики и определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии выполнить следующие диагностические исследования [1]:
 - развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов;
 - общего (клинического) анализа мочи;
 - анализа крови биохимического общетерапевтического с включением следующих параметров: ЛДГ, мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций (другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача);
 - исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем первичным пациентам с ЛХ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп крови по

системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора) для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем первичным пациентам с ЛХ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований:
 - молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus) [1];
 - молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с впервые выявленной ЛХ, а также с рецидивом ЛХ, **рекомендуется** выполнить получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсию костного мозга) для стадирования процесса [1,4]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- Всем пациентам с ЛХ, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса (исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M) в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: если $IgG < 4$ г/л, клиническая ситуация расценивается как симптоматическая гипогаммаглобулинемия. В этих случаях показана заместительная терапия иммуноглобулинами (см. раздел «Сопутствующая и сопроводительная терапия»)

- Всем женщинам детородного возраста с впервые выявленной ЛХ, а также с рецидивом ЛХ, перед началом терапии **рекомендуется** выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и консультации акушера-гинеколога в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [1,5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установке диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с противопоказаниями к КТ, либо при невозможности выполнения КТ, при установке диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов выполнить следующие диагностические исследования [1]:
 - рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
 - ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: при ультразвуковом исследовании необходимо оценить периферические лимфатические узлы, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1-2 см требуют динамического

наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.

- Всем пациентам при установке диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности выполнить позитронную эмиссионную томографию всего тела с опухолетропными РФП для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [1,4,6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), является факультативным методом диагностики, высокоинформативным, но не обязательным, так как возможность выполнения ПЭТ-исследования имеется не во всех регионах России. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет точно определить локализацию очагов поражения, что имеет существенное значение для качественного планирования последующей лучевой терапии и минимизации облучения здоровых тканей. При наличии возможности выполнения ПЭТ/КТ, она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, в первую очередь у больных с минимальным объемом опухоли, а также с учетом возможной коррекции лечения.

Настоятельно рекомендуется проведение ПЭТ/КТ у пациентов с ранними стадиями ЛХ, так как это позволит проводить ПЭТ-адаптированную терапию у этих пациентов.

При наличии технической возможности ПЭТ/КТ должна оцениваться по шкале Deauville (см. приложение Г2)

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, либо по поводу рецидива, **рекомендуется** выполнить электрокардиографию для уточнения функции сердца [1,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение с использованием противоопухолевого антибиотика доксорубицина** (в схемах

ABVD и BEACOPP – см. приложение А3.1), а также пациентам со сниженной сердечной функцией, получающим это лечение, **рекомендуется** выполнить эхокардиографию с определением фракции сердечного выброса, для контроля кардиологической токсичности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение с использованием противоопухолевого антибиотика блеомицина** (в схемах ABVD и BEACOPP – см. приложение А3.1), а также пациентам со сниженной функцией легких, получающим это лечение, **рекомендуется** выполнить исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирография) для контроля пульмональной токсичности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЛХ, а также всем пациентам с подозрением на рецидив ЛХ (при наличии технической возможности) и всем пациентам с остаточной опухолевой массой после завершения противоопухолевой терапии по поводу ЛХ (при наличии технической возможности и невысоком операционном риске) **рекомендуется** выполнить биопсию лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [1,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *гистологические и иммуногистохимические характеристики различных вариантов ЛХ представлены в разделе 7.1 данных рекомендаций.*

Выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.

- *Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда*
- *Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.*

- Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.
- Желательно согласование объема биопсии с патологом.
- Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.
- Материал для гистологического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.
- Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1
- Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [7].

Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза

- Пациентам с ЛХ, за исключением пациентов с IA стадией заболевания без признаков поражения костного мозга по данным ПЭТ/КТ, **рекомендуется** получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для уточнения стадии опухолевого процесса [8]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: у детей трепанобиопсия подвздошной кости должна обязательно проводиться под общей анестезией.

У пациентов, у которых не выполнялась ПЭТ/КТ, выполнение трепанобиопсии является обязательным.

- Пациентам с ЛХ перед проведением первой и последующих линий противоопухолевой терапии **рекомендуется** в зависимости от сопутствующей патологии осмотр (консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-

невропатолога, врача-инфекциониста и других врачей-специалистов для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

При выборе тактики и проведении терапии следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

Каждый цикл терапии начинается, если состояние пациента удовлетворяет следующим критериям:

- общее удовлетворительное состояние пациента;
- гранулоциты $> 1 \times 10^9/\text{л}$,
- тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендации по редукции доз препаратов и увеличению промежутков между циклами терапии представлены в приложении А3.2.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

3.1 Первая линия терапии кЛХ, ранние стадии, у пациентов 18-60 лет

- Первичным пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии подтвержденной ПЭТ/КТ, с благоприятным прогнозом **рекомендуется** проведение 2-4 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD (доксорубицин**, блеомицин**, винбластин**, дакарбазин**) (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [9,10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: у части пациентов можно ограничиться проведением 2 циклов ABVD с последующей ЛТ на зоны исходного поражения, при условии, что они после тщательно проведенного современного обследования с использованием ПЭТ/КТ строго удовлетворяют следующим критериям: исходно не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ, негативные результаты промежуточной ПЭТ/КТ (ПЭТ-2) после 2 циклов ХТ.

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

ЛТ должна проводиться в сроки не позднее 6-й недели после окончания терапии.

- Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом, ПЭТ-позитивным (4-5 баллов по шкале Deauville) после 4 циклов ABVD, **рекомендуется** биопсия ПЭТ-позитивного лимфатического узла либо другого очага поражения [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом, у которых после 4 циклов ABVD выявляются опухолевые клетки в биоптате ПЭТ-позитивного резидуального опухолевого лимфоузла, **рекомендуется** интенсификация терапии – проведение дополнительно двух циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный (этопозид**, доксорубин**, циклофосфамид**, винкристин**, блеомицин**, прокарбазин** или дакарбазин**, преднизолон**) (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [11].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

- Первичным пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии, подтвержденной ПЭТ/КТ, и с такими факторами неблагоприятного прогноза, как ускоренное СОЭ и/или поражение 3 областей лимфатических коллекторов **рекомендуется** проведение 4 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD (описание

режимов – см. приложение А3.1) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Первичным пациентам 18-60 лет с верифицированной I-IIA или IB стадиями кЛХ, подтвержденной ПЭТ/КТ, с массивными лимфоузлами средостения и/или E-стадией **рекомендуется** проведение 2 циклов BEACOPP-эскалированного + 2 циклов ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Первичным пациентам 18-60 лет с верифицированной I-IIA или IB стадиями кЛХ, подтвержденной ПЭТ/КТ, не удовлетворяющим критериям для 4 циклов ABVD или для 2 циклов BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD, **рекомендуется** проведение 6 циклов циклов ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с неблагоприятным прогнозом, ПЭТ-позитивным (4-5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов запланированной терапии, **рекомендуется** биопсия ПЭТ-позитивного лимфатического узла либо другого очага поражения [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с неблагоприятным прогнозом, у которых после 2 циклов запланированной терапии выявляются опухолевые клетки в биоптате ПЭТ-позитивного резидуального опухолевого лимфоузла, **рекомендуется** интенсификация терапии – проведение дополнительно двух циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [11].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

- Первичным пациентам старше 18 лет с верифицированной I-IIA или IB стадиями кЛХ с массивными конгломератами лимфоузлов в средостении и/или E-стадией, при невозможности проведения исходного и промежуточного ПЭТ/КТ **рекомендуется** проведение терапии в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.2 Первая линия терапии кЛХ, распространенные стадии, у пациентов 18-60 лет

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

В России эта группа больных является самой многочисленной и составляет почти половину заболевших ЛХ. Кроме того, в России до настоящего времени сохраняется большой дефицит трансплантационных коек, что не позволяет проводить адекватную терапию при рецидивах заболевания. Поэтому главной задачей при лечении этой группы больных является достижение максимального числа полных и стойких ремиссий уже на первой линии терапии. Однако, учитывая существование альтернативных подходов к лечению этой группы больных в мировой практике, выбор программы лечения целесообразно обсуждать с пациентом.

- Первичным пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ без симптомов интоксикации с МПИ 0-2 **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) [12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: количество циклов ABVD зависит от ответа на лечение (оценка после 4 цикла). Рекомендуется 6 циклов при достижении полной ремиссии после 4-х циклов или 8 циклов при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов ABVD - проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) с последующим проведением

ЛТ СОД 30-36 Гр на остаточные опухолевые массы размером более 2,5 см, определяемые по данным КТ или ПЭТ/КТ, вместо двух дополнительных циклов ABVD.

- Первичным пациентам в возрасте от 18 до 50 лет с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации и/или с МПИ 3-7 **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме BEACOPP-14 (8 циклов), BEACOPP-эскалированный (6 циклов) или EACOPP-14 (6 циклов) (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30-36 Гр. [12,13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

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

Схемы BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 характеризуются большей токсичностью, чем схема ABVD, и требуют обязательного планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). С целью уменьшения проявлений синдрома лизиса опухоли у больных с выраженными симптомами интоксикации и общим статусом 2 и более по шкале ECOG лечение следует начинать с префазы – одного введения винкоалкалоидов (винбластин) или введения циклофосфида в монорежиме или в сочетании со стероидными гормонами в течение 1-3 дней (при отсутствии противопоказаний). Несмотря на низкую миелотоксичность префазы, следует контролировать возможное развитие цитопении и выдержать интервал до начала плановой терапии. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении химиотерапии – см. приложение А3.2.

- Первичным пациентам в возрасте от 50 до 60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации и/или с МПИ 3-7 **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме BEACOPP-14 (8

циклов) или ЕАСОРР-14 (6 циклов) (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30 Гр. [12,13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

- У пациентов от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ, получивших в полном объеме интенсивные программы лечения ВЕАСОРР-эскалированный (6 циклов), ВЕАСОРР-14 (8 циклов) или ЕАСОРР-14 (6 циклов), с резидуальной опухолью $\leq 2,5$ см и с полным метаболическим ответом по данным ПЭТ-2 и ПЭТ/КТ после окончания терапевтического лечения, **рекомендуется** рассмотреть вопрос о возможности отказа от лучевой терапии [14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- У пациентов от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения, ПЭТ/КТ-позитивных (4-5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов АВВД, **рекомендуется** интенсификация терапии до ВЕАСОРР-эскалированный (4-6 циклов) или ВЕАСОРР-14 (6 циклов) (описание режимов – см. приложение А3.1) [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

- Всем пациентам с кЛХ, получающим терапию режимами ВЕАСОРР-эскалированный, ВЕАСОРР-14 или ЕАСОРР-14, **рекомендуется** плановое назначение человеческого рекомбинантного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для обеспечения возможности проведения следующего очередного цикла терапии в требуемые сроки и при требуемых показателях крови [13,16].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: введение Г-КСФ начинается на 9 сутки (через 1 сутки после введения винкристина**) и продолжается до восстановления уровня нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$, но только в том случае, если пик падения уже пройден. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при

проведении химиотерапии в зависимости от показателей крови – см. приложение А3.2.

- Пациентам от 18 до 60 лет с кЛХ, завершившим плановую полихимиотерапию, **рекомендуется** локальная лучевая терапия с консолидирующей целью в следующих случаях [4,17,18]:
 - пациентам с исходными 1-2 крупными очагами в легких, в случае сохранения резидуальных очагов в легких и отсутствии других проявлений заболевания – СОД 20-30 Гр (при ПЭТ-негативных очагах) или СОД 36 Гр (при ПЭТ-позитивных очагах), с минимальным объемом облучения (по размерам очагов после химиотерапии);
 - пациентам с исходным поражением костей, в случае сохранения ПЭТ-позитивных резидуальных очагов в костях и отсутствии других проявлений заболевания - локальная лучевая терапия СОД 36 Гр на остаточные очаги;
 - пациентам с исходным поражением позвонка с мягкотканым компонентом и неврологической симптоматикой - до СОД 36 Гр на исходно пораженный позвонок, независимо от результатов лекарственного лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ, которым невозможно проведение интенсивных программ химиотерапии первой линии или имеющим высокий риск развития пульмонита при применении блеомицина, в качестве варианта терапии первой линии может быть **рекомендована** комбинация брентуксимаба ведотина с химиотерапией по схеме AVD – режим BV-AVD (описание режимов – см. приложение А3.1) [19].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с кЛХ, получающим в качестве первой линии терапии режим BV-AVD, **рекомендована** первичная профилактика нейтропении Г-КСФ, начиная с первого цикла химиотерапии [19].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: профилактику нейтропении следует начинать не позднее 4 дня (ранее 5 дня) после введения химиопрепаратов и независимо от числа лейкоцитов в день начала профилактики.

3.3 Первая линия терапии кЛХ у детей и подростков до 18 лет

Терапия детей и подростков до 18 лет с верифицированной ЛХ начинается немедленно после верификации диагноза и установления стадии. В случае проведения лапароскопии терапия начинается через 5 дней от операции.

Параллельно химиотерапии пациент может получать гипергидратацию 2,5-3 л/м²/сут глюкозо-солевыми растворами.

После проведения каждые 2-х циклов химиотерапии проводится контрольное обследование (см. раздел «2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики» данных рекомендаций) – через 10-14 дней от окончания цикла.

- Первичным пациентам в возрасте до 18 лет с IA/V или IIA стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме OE*PA (2 цикла) (описание режимов – см. приложение A3.1) [20].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Первичным пациентам в возрасте до 18 лет с IEA/V, IIEA, IIIB, или IIIA стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме OE*PA (2 цикла) + COPDAC (2 цикла) ((описание режимов – см. приложение A3.1) [21].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Первичным пациентам в возрасте до 18 лет с IIEB, IIIEA/V, IIIB, IVA/V стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме OE*PA (2 цикла) + COPDAC (4 цикла) (описание режимов – см. приложение A3.1) [21].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с ПЭТ/КТ позитивной опухолью после 2 блока полихимиотерапии **рекомендуется** лучевая терапия на первично пораженные области СОД 20 Гр [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: облучению подлежат все инициально пораженные лимфоузлы, зарегистрированные до проведения химиотерапии с границей полей облучения 1-2 см в краниокаудальном направлении и латерально. Исключением являются: средостение, парааортальный регион, область таза: пораженные области облучаются так, чтобы исключить воздействие на соседние нормальные ткани. Кроме того, при наличии ПЭТ-диагностики и полном метаболическом ответе после 2-х блоков ОЕРА (отсутствие накопления радиофармпрепарата) – облучение 1 группы риска не проводится. Пациенты 1 группы риска получают при этом дополнительно 3-й курс – COPDAC.

Доза лучевой терапии составляет 19,8 Гр.

Пациентам с остаточной опухолью, объемом более 100 мл после окончания химиотерапии доза лучевой терапии дополнительно увеличивается на 10 Гр.

Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании химиотерапии с дополнительным захватом 1-2 см.

Лучевая терапия должна начинаться, как можно раньше от окончания химиотерапии, обычно на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона.

- Первичным пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с компрессией трахеи и синдромом сдавления нижней полой вены **рекомендуется** предфаза преднизолоном 30-60 мг/м² в течение 5-10 дней [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.4 Первая линия терапии кЛХ у пациентов старше 60 лет

- Первичным пациентам старше 60 лет с распространенными стадиями кЛХ **рекомендуется** индивидуальный выбор программы лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: относительная редкость участия лиц старше 60 лет в клинических исследованиях (менее 10%) создает сложности в доказательстве эффективности тех или иных программ лечения и, соответственно, в выборе терапии первой линии для этих больных. Плохая переносимость относительной

дозо-интенсивности лечения, приближенной к адекватной расчетной величине, приводит к снижению относительной дозо-интенсивности до $\leq 65\%$ от запланированной и к существенному укорочению как ОВ, так и выживаемости до прогрессирования.

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

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

С целью снижения риска кардиотоксических осложнений доксорубицина возможна замена последнего на менее кардиотоксичные – митоксантрон или идарубицин (из расчета: доксорубицин 50 мг/м^2 – митоксантрон или идарубицин 12 мг/м^2 , доксорубицин 25 мг/м^2 – митоксантрон или идарубицин 5 мг/м^2).

Кроме того, с целью минимизации риска миелотоксических осложнений или при коморбидной отягощенности возможно применение программ CHOP-21, CVP. В крайних случаях пациентам, имеющим серьезные противопоказания к назначению ПХТ, можно назначать метрономную терапию типа PERC или монотерапию агентами, активными против ЛХ. Кратность назначения и длительность курса в данном случае будут зависеть от эффективности и токсических осложнений. Применяются винбластин по 10 мг в/в 1 раз в 10 дней, этопозид по 50 мг/м^2 или циклофосфамид по 50 – 150 мг перорально, курсами по 7

– 14 дней, бендамустин по 70-90 мг/м² под контролем показателей общего анализа крови.

3.5 Выбор терапии второй и последующих линий у пациентов с кЛХ

- Пациентам от 18 до 60 лет с кЛХ из группы низкого риска (ранние стадии ЛХ без неблагоприятных прогностических признаков), получивших в качестве первой линии терапии только 2 цикла по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, при рецидиве заболевания **рекомендуется** рассмотреть возможность проведения 6 циклов по схеме BEACOPP-эскалированный (описание режимов – см. приложение А3.1) [24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам до 50 лет с кЛХ с хорошим соматическим статусом (ECOG 0-1, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний) с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, **рекомендуется** проведение консультации в трансплантологическом центре для решения вопроса о возможности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), и, при ее наличии, планирования режимов и сроков противорецидивной терапии [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во

втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, которым планируется аутоТГСК, **рекомендуется** проведение химиотерапии «спасения» по любой из схем терапии второй линии на выбор лечащего врача для определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии (ВДХТ) [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: в качестве терапии второй линии могут применяться комбинации DexaBEAM, ICE, DHAP, IGEV, GDP, ESHAP, GemOx, IEP и др. (описание режимов – см. приложение А3.1). Все эти режимы имеют сопоставимую эффективность и токсичность и могут применяться в зависимости от опыта и предпочтений лечащего врача.

- Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, которым планируется аутоТГСК и начата химиотерапия спасения, **рекомендуется** проведение мобилизации гемопоэза с последующим сбором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: сроки и режим мобилизации ГСК должны выполняться в соответствии с рекомендациями трансплантационного центра, в котором планируется аутоТГСК.

- Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа,

констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, которым запланирована аутоТГСК и у которых достигнута полная ремиссия ПЭТ-негативная ремиссия после химиотерапии спасения, **рекомендуется** проведение высокодозной терапии одним из режимов кондиционирования ((описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей трансплантацией ГСК [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, которым запланирована аутоТГСК и у которых не достигнута полная ремиссия ПЭТ-негативная ремиссия после химиотерапии спасения, **рекомендуется** проведение альтернативной терапии спасения для достижения полной ПЭТ-негативной ремиссии до высокодозной терапии с последующей трансплантацией ГСК [28].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с кЛХ, которым была выполнена аутоТГСК, с повышенным риском рецидива или прогрессирования заболевания (резистентность к первой линии терапии, рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 месяцев после окончания 1 линии терапии, наличие экстранодального поражения при рецидиве до аутоТГСК), после восстановления от аутоТГСК **рекомендуется** проведение

поддерживающей терапии брентуксимабом ведотином** с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь [29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: *поддерживающую терапию рекомендовано проводить в объеме 16 циклов (введений), с контрольным обследованием каждые 4 введения.*

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением кЛХ, которым не планируется аутоТГСК, **рекомендуется** проведение химиотерапии «спасения» по любой из схем терапии второй линии на выбор лечащего врача [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: *в качестве терапии второй линии могут применяться комбинации DexaBEAM, ICE, DHAP, IGEV, GDP, ESHAP, GemOx, IEP и др. (описание режимов – см. приложение А3.1). Все эти режимы имеют сопоставимую эффективность и токсичность и могут применяться в зависимости от опыта и предпочтений лечащего врача.*

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, а также не-кандидатам на аутоТГСК, рецидивировавшим после 2 или более линий предшествующей терапии, **рекомендуется** проведение терапии брентуксимабом ведотином** [30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: *при подтверждении чувствительности опухоли проводится как минимум 8, но не более 16 циклов (введений) терапии с осуществлением контроля в процессе лечения каждые 4 цикла. После окончания лечения контроль осуществляется в стандартном режиме.*

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК и брентуксимаба ведотина** либо после трех и более линий системной терапии, включающей аутоТГСК, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** проведение терапии ниволумабом** [31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 месяцев.

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью трех и более линий системной терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** проведение терапии пембролизумабом** [32].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 месяцев.

- Пациентам старше 18 до 50 лет с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, брентуксимаба ведотина** и ингибиторов иммунных контрольных точек, **рекомендуется** консультация в трансплантологическом центре для решения вопроса о целесообразности и возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови [33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

- Пациентам старше 18 лет с ЛХ, исчерпавшими возможности трансплантации, таргетной терапии и иммунотерапии, может быть **рекомендовано** рассмотреть вопрос о проведении низкотоксичной цитостатической терапии или лучевой терапии по усмотрению лечащего врача с паллиативной целью [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: с паллиативной целью возможно использование гемцитабин**- или ломустин**-содержащих режимов, бендамустина** в монорежиме, и/или локальной ЛТ, что позволяет у части больных получить достаточно длительные ремиссии, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости. Выбор терапии для этих больных всегда индивидуален. У больных с цитопенией с паллиативной целью возможно использование различных метронуемых режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход

позволяет у части больных достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

3.6 Лечение нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием

Вариант нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) – особая форма лимфомы Ходжкина, которая отличается и клеточным составом (лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки), и иммунофенотипом, и клиническим поведением, и, соответственно, подходом к терапии. Заболевание чаще диагностируется у мужчин в возрасте 20-40 лет, и неплохо поддается лечению. Прогноз нодулярной лимфомы благоприятный, однако у 3-5% пациентов отмечается ее трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому. Лечение проводится в ранних стадиях даже без применения химиопрепаратов, но с лучевой терапией +/- #ритуксимаб**. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, т.к. есть вероятность перехода лимфомы Ходжкина в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому.

- Первичным пациентам старше 18 лет с НЛХЛП I-IIA стадий без массивного опухолевого поражения **рекомендовано** проведение лучевой терапии СОД 30 Гр и/или монотерапии ритуксимабом в режиме для ранних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом [34–36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Первичным пациентам старше 18 лет с НЛХЛП I-II стадий с массивным опухолевым поражением и/или с симптомами интоксикации (В-симптомами) **рекомендовано** проведение химиотерапии по схеме ABVD в комбинации с #ритуксимабом** и лучевой терапии СОД 30 Гр [37,38].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

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

- Первичным пациентам старше 18 лет с распространенными (III-IV) стадиями НЛХЛП **рекомендовано** применение режима R-CHOP (описание режимов – см. приложение А3.1) [39].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением НЛХЛП без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому **рекомендована** терапия рецидивов по схемам химиотерапии, аналогичным схемам для лечения рецидивов кЛХ, с добавлением #ритуксимаба** [40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с повторными рецидивами НЛХЛП без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому **рекомендуется** проведение консультации в трансплантологическом центре для решения вопроса о возможности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.7 Лимфома Ходжкина и беременность

- Пациенткам с ЛХ, у которых диагностируется беременность, **рекомендовано** проведение консилиума, включающего гематолога и акушера-гинеколога, для индивидуального выбора тактики ведения пациентки [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *при любых формах, степени агрессивности и стадиях лимфомы возможны три варианта тактики ведения: прерывание беременности, выжидательная тактика или начало противоопухолевой терапии. Выбор тактики должен базироваться на следующих принципах:*

1. *Сочетание беременности с лимфомой в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.*
2. *При выявлении лимфомы во II или III триместрах возможно, если это необходимо, проведение ПХТ во время беременности. Желательно, если это*

возможно, избегать схем ПХТ, содержащих алкилирующие препараты. При проведении ПХТ необходимо назначение низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

3. При выявлении ЛХ в I триместре беременности у женщин с благоприятным и промежуточным прогнозом (больные с IA и IIA стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и поражения >4 областей лимфатических коллекторов) возможна выжидательная тактика и начало лечения во II или III триместре беременности.

4. При рецидивирующем течении ЛХ и НХЛ, а также всем женщинам с впервые диагностированной лимфомой с неблагоприятным прогнозом заболевания, выявленной в I триместре, показано прерывание беременности.

5. Во всех случаях возможность сохранения беременности при активном течении ЛХ и НХЛ, сроки начала лечения, а также вопросы выбора схем лечения во время беременности решает только онкогематолог. В такой ситуации всегда необходимо стремиться организовать родоразрешение в перинатальных центрах или роддомах с наличием детской реанимации.

6. Время родоразрешения должно быть определено совместно акушерами и онкогематологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечён в срок наибольшей безопасности для его здоровья (после 33-34 недель беременности) и здоровья матери. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и у плода, ПХТ должна быть отменена за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения. Наиболее благоприятным и безопасным методом родоразрешения на фоне ПХТ являются роды через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение должно проводиться по акушерским показаниям.

- Беременным пациенткам с ЛХ с симптомами интоксикации, синдромом сдавления нижней полой вены или угрозой прогрессирования ЛХ **рекомендовано** начать проведение монокимиотерапии винбластином** каждые 2-4 недели для стабилизации болезни и до родоразрешения [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: у больных с симптомами ЛХ, резистентных к монокимиотерапии винбластином, схемой выбора является ABVD. После родоразрешения проводят адекватный для конкретной ситуации объем лечения.

- Беременным пациенткам с ЛХ **рекомендовано** проведение тромбопрофилактики в течение беременности и в послеродовом периоде (6 недель после родов) [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *тромбопрофилактика должна подбираться индивидуально на основании профильных рекомендаций.*

3.8 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ЛХ, после 2 и 4 циклов химиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения, **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 7.3 данных рекомендаций) [1,4,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.9 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Всем пациентам с ЛХ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей согласно существующим профильным рекомендациям [42]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛХ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии согласно существующим профильным рекомендациям [43,44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛХ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, **рекомендована** профилактика и лечение тошноты и рвоты в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения согласно существующим профильным рекомендациям [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛХ с выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемией (перенесенная тяжелая инфекция, IgG < 4 г/л) **рекомендовано** проведение заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным 0,2-0,4 г/кг в/в каждые 3-4 недели в течение 12 месяцев [46,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: терапия проводится под контролем уровня IgG каждые 6 месяцев, пересмотр дозы #иммуноглобулина человека нормального каждые 6 месяцев. После завершения терапии проводится пожизненное мониторирование уровня IgG 1 раз в год, в случае повторного снижения IgG < 4 г/л проводятся повторные курсы заместительной терапии аналогичным препаратом в аналогичном режиме в течение 12 месяцев.

- Для пациентов с ЛХ детородного возраста **рекомендуется** проведение консультации о риске бесплодия после терапии и о потенциальных методах сохранения фертильности (криоконсервация спермы у мужчин, оральные овариальная супрессия у женщин) [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Для пациенток с ЛХ – девочек и молодых женщин, у которых планируется лучевая терапия на подвздошную область, **рекомендуется** рассмотрение вопроса о необходимости гомолатеральной овариопексии для защиты яичников [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: овариопексия особенно показана, если ожидаемая доза облучения на яичники составит более 5 Гр, так как при этом может возникнуть длительная дисфункция яичника. Этого можно избежать, если лучевая терапия проводится с противоположных полей в СОД 20 Гр и яичник находится, как минимум, на расстоянии 2 см от границы лучевой области.

При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой. Процедура выполняется хирургом немедленно после консультации лучевого терапевта до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

Обезболивание

- Пациентам с ЛХ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [50,51].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Диетотерапия

Не применяется.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Всем пациентам с ЛХ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *Специальных методов реабилитации при ЛХ не существует. Реабилитация пациентов с ЛХ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.*

Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методов профилактики ЛХ в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ЛХ на протяжении всей жизни пациента – как в период лечения, так и вне лечения – **рекомендуется** соблюдать предписания гематолога по

лечению, избегать провоцирующих заболевание факторов, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения, планировать беременность [4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у онколога или гематолога в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно [1,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов.

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у онколога или гематолога по графику, представленному в табл. 5.1 [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий:

Таблица 5.1. График диспансерного наблюдения детей после завершения терапии по поводу ЛХ (время от окончания ЛТ)

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
Клинический осмотр	4-8х	4-8х	4х	2х	2х	Индивидуально
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	Индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2-1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х	

- Пациентам, достигшим ПР после лечения по поводу ЛХ, включавшего лучевую терапию на область шейно-надключичных лимфатических коллекторов, **рекомендуется** ежегодно в течение 5 лет исследование функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) и при необходимости – консультация эндокринолога [1,4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** скрининг поздних эффектов терапии (см. табл. 5.2), скрининг органичных осложнений проведенного лечения (см. табл. 5.3) и скрининг по кардиотоксическим эффектам (в зависимости от проведенного лечения и возраста пациента – см. табл. 5.4) [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий:

Таблица 5.2. Скрининг поздних эффектов противопролиферативной терапии

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес.)	• осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) • ежемесячное самообследование молочных желез • общий анализ крови + СОЭ • Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I-II + КТ живота/таза для III-IV стадий • ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены/тестостерон, гормоны щит. железы
2 год от окончания терапии	• осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес. • ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	• осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. • ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	То же
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Таблица 5.3. Скрининг органичных осложнений проведенного лечения

Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет
---------------------	---

	после лучевой терапии или с 25-летнего возраста.
Болезни щитовидной железы	Пациенты после облучения 25Гр и выше - группа риска развития узлов и рака, после уже 20Гр – риск гипотиреоза. Ежегодный осмотр и ТТГ/Т4 для всех.
Болезни легких	Пациенты после облучения гр. клетки и блеомицина – группа риска. Рентгенография органов грудной клетки и ФВД базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал лучевую терапию – в группе риска рака кожи. Ежегодный осмотр с напоминанием о солнцезащитных мероприятиях
Бесплодие или недостаточность яичников	Выше всего риск у мужчин, получавших 3 или более циклов с натуланом, более 7,5г/м ЦФ или облучение таза/яичек Менархе чаще всего наступают, но LH, FSH и эстрадиол могут говорить о незрелой функции яичников. У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны и FSH повышен

Таблица 5.4. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение средостения	Доза антрациклинов	ЭхоКГ
< 1 года	+	любая	раз в год
		<200 мг/м	каждые 2 года
		>200 мг/м	раз в год
1-4 лет	-	любая	раз в год
		<100 мг/м	каждые 5 лет
		100-300 мг/м	каждые 2 года
		>300 мг/м	раз в год
> 5 лет	+	<300 мг/м	каждые 2 года
		>300 мг/м	раз в год
	-	<200 мг/м	каждые 5 лет
		200-300 мг/м	каждые 2 года

		>300 мг/м	раз в год
--	--	-----------	-----------

6. Организация медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента ЛКМ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует

выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При выявлении ЛКМ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза ЛКМ (в случае отсутствия медицинских показаний к проведению патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ЛКМ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ЛКМ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показания для плановой госпитализации:

1. Начало специфической терапии.
2. Плановое продолжение специфической терапии.
3. Диагностические процедуры, для проведения которых необходимы стационарные условия.

Показания для экстренной госпитализации:

1. Осложнения основного заболевания, требующие специфического лечения в условиях стационара.
2. Осложнения специфической терапии, угрожающие жизни больного и требующие соответствующего лечения в условиях стационара

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Окончание специфической терапии (при отсутствии осложнений специфической терапии, угрожающих жизни больного).

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным

медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ЛХ

Все варианты классической ЛХ характеризуются одинаковым 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).

Экспрессия CD15 отмечается примерно в 85% случаев ЛХ, PAX-5 – в 95% случаев. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз ЛХ сомнителен и требует углубленного иммуногистохимического исследования.

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция), CD19 (мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным признаком, позволяющим отличить ЛХ от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии CD79a, BCL-6, В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (в части случаев наблюдается слабая ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической ЛХ необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV,) (см. табл. 7.1.1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи ЛХ.

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической ЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые (LP-)клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX-5, Oct-2 и другие В-клеточные антигены, их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ T_H -лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

Согласно новой редакции классификации ВОЗ 2017 г., случаи ЛХ с наличием морфологических и иммунофенотипических признаков как классической ЛХ, так и нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием, следует относить к классической ЛХ, богатой лимфоцитами.

Морфологическая классификация ЛХ

ВОЗ, 2017 г.

Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая лимфома Ходжкина	с нодулярным склерозом, типы I и II; смешанно-клеточный; богатый лимфоцитами; с лимфоидным истощением	CD30+, CD15+, CD20-/+, (экспрессия в 20-40% случаев), CD45-, PAX-5+ (слабо), BoB.1-, Oct-2- (или окрашивание в части клеток)
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием		CD20+, CD45+, CD30- (экспрессирован в единичных случаях), CD15-, Oct-2+ (очень ярко), BoB.1+, BCL-6+, J-chain+

7.2 Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (модификация Cotswold) (табл. 7.2.1).

Таблица 7.2.1

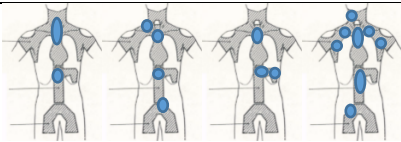
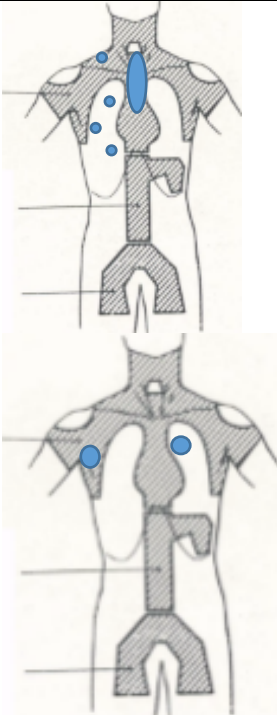
Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры¹	
Стадия II	- Поражение двух или более² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы³ - Локализованное в пределах одного сегмента поражение	

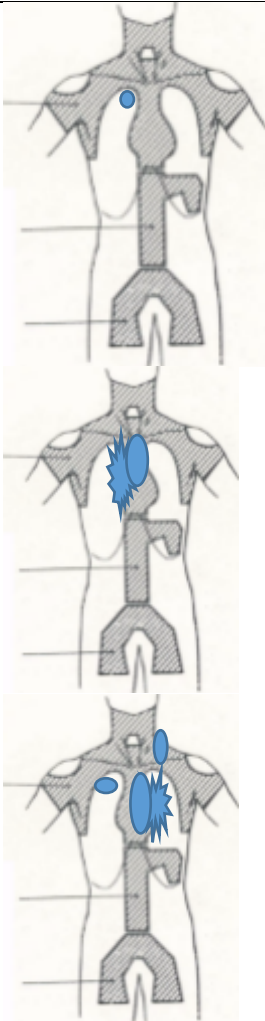
¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

² При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).

³ Бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

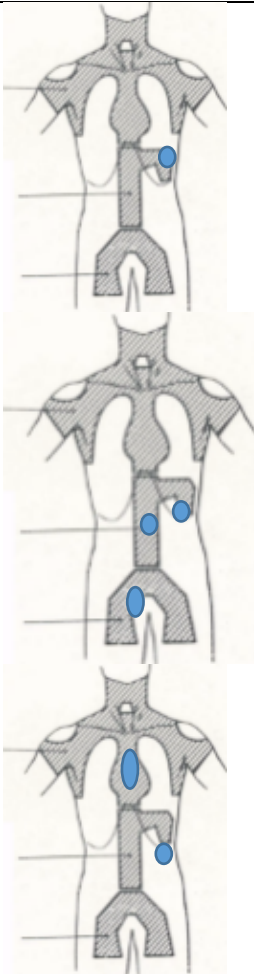
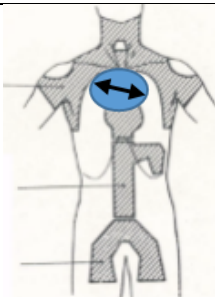
	одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы	
Стадия III	- Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы⁴ - Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы	
Стадия IV	- Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов - Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов - Поражение печени и/или костного мозга	
Для всех стадий		
A	Отсутствие признаков В-стадии	

⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов.

В ⁵	Один или более из следующих симптомов: • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев	
Е ⁶	• Локализованное экстранодальное поражение (при I-II стадиях): • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента без поражения лимфатических узлов • Стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани	

⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁶ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (Е) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)	
X ⁷	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс⁸ более 1/3	

⁷ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

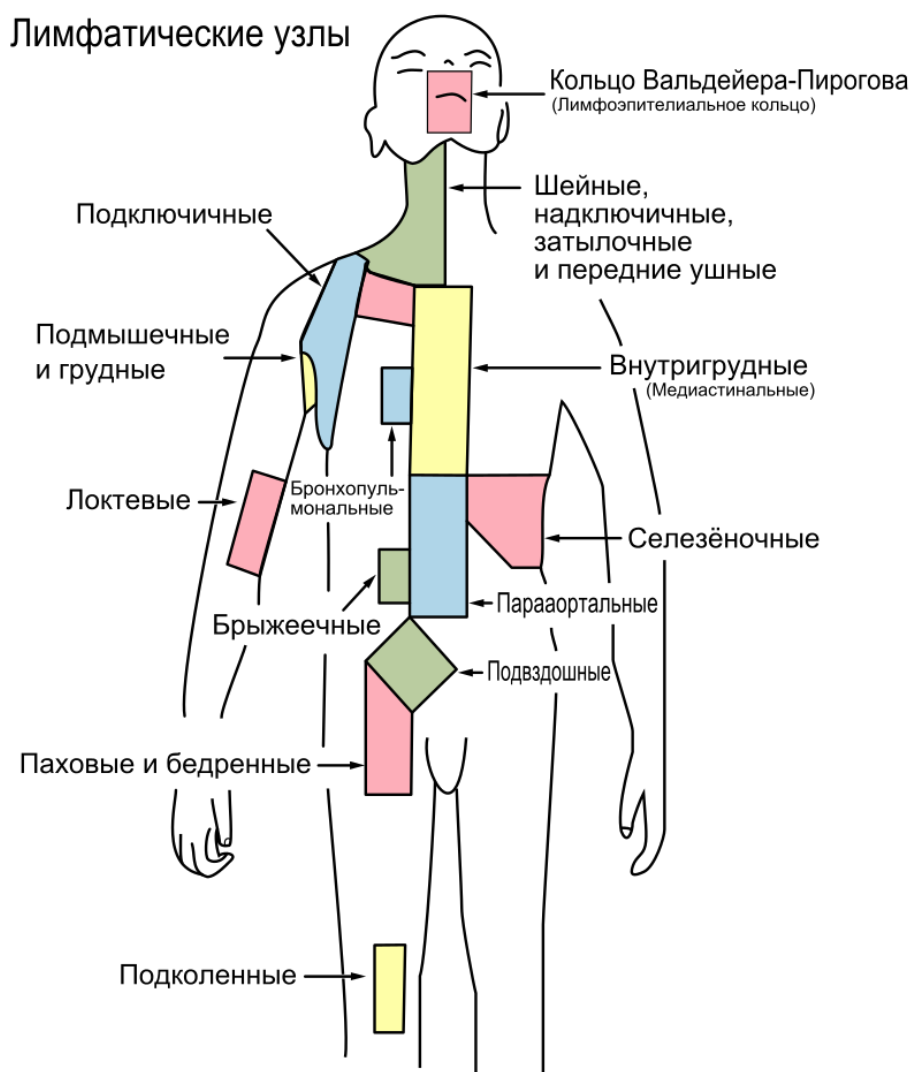
⁸ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.



При установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor используется понятие «зона» (zone) – рис 7.1.1

Рисунок 7.2.1

Лимфатические зоны



После завершения стадирования больной должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с

неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии (табл. 7.2.2) согласно критериям Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSg). В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ; табл. Г4).

Таблица 7.2.2

Прогностические группы при лимфоме Ходжкина

Схема определения прогностической группы и выбора терапии по критериям

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

GHSg.

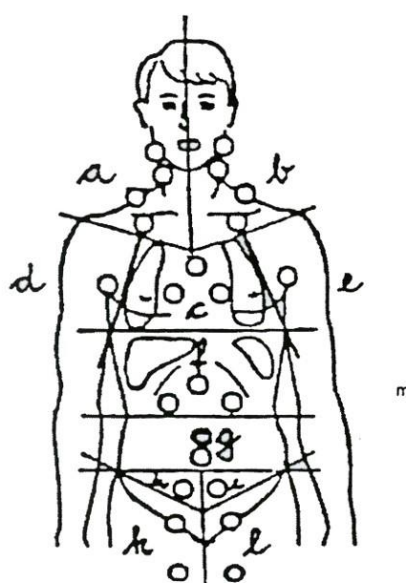
*При определении прогностической группы используется понятие «область» поражения, которое может включать несколько зон (рис. 7.2.2):

- правые шейные + правые над-/подключичные лимфатические узлы;
- левые шейные + левые над-/подключичные лимфатические узлы;
- лимфатические узлы правого/ левого корня + медиастинальные;
- правые подмышечные лимфатические узлы;
- левые подмышечные лимфатические узлы;
- верхние абдоминальные лимфатические узлы (ворот печени, ворот селезенки, чревные);

- g. средние абдоминальные лимфатические узлы (парааортальные и мезентериальные);
- h. правые подвздошные лимфатические узлы;
- i. левые подвздошные лимфатические узлы;
- j. правые паховые + бедренные лимфатические узлы;
- k. левые паховые + бедренные лимфатические узлы.

Рисунок 7.2.2

Области лимфатических коллекторов для определения прогностической группы по системе GHSG



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

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

Таблица 7.2.3

Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1)
• Альбумин < 40 г/л • Гемоглобин < 105 г/л • Мужской пол • Возраст ≥ 45 лет • Стадия IV

- Лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$
- Лимфопения $< 8\%$ при подсчете формулы крови или $< 0,6 \times 10^9/\text{л}$

7.3. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [41].

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры лимфатических узлов:
 - а. $\leq 1,5\text{см}$ по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см
 - б. $\leq 1,0\text{см}$ по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1см
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия (ПРн) констатируется только у больных, которым не выполнялась ПЭТ-КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.
2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных

очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.

2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.
3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или стабилизации)

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.
2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	У пациента с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при	С	5

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов		
2.	У пациента с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: ЛДГ, мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций	С	5
3.	У пациента при установке диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) либо (при наличии противопоказаний против КТ либо при невозможности выполнения КТ) рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов	С	5
4.	Пациенту с подозрением на ЛХ выполнена биопсия лимфатического узла либо другого очага поражения, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза	С	5
5.	Пациенту с ЛХ после 2 и 4 циклов химиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения выполнена оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом	С	5

Список литературы

1. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 9–27.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
4. Демина Е.А. et al. Лимфома Ходжкина // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 28–43.
5. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 143–150.
6. Kanoun S., Rossi C., Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in hodgkin lymphoma: Current usefulness and perspectives // Cancers. 2018.
7. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
8. Adams H.J.A., Nievelstein R.A.J., Kwee T.C. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma // Blood Rev. Churchill Livingstone, 2015. Vol. 29, № 6. P. 417–425.
9. Engert A. et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial // J. Clin. Oncol. 2007.
10. Meyer R.M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 2012.
11. André M.P.E. et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II hodgkin lymphoma: Final results of the randomized

EORTC/LYSA/FIL H10 trial // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35, № 16. P. 1786–1794.

12. Skoetz N. et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.

13. Демина Е.А. et al. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОРР-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России»). // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017. Vol. 10, № 4. P. 443–452.

14. Engert A. 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 (London, England). 2012. Vol. 379, № 9828. P. 1791–1799.

15. Lynch R.C., Advani R.H. Risk-Adapted Treatment of Advanced Hodgkin Lymphoma With PET-CT. // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. book. Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet. 2016. Vol. 35. P. e376-85.

16. Wedgwood A., Younes A. Prophylactic use of filgrastim with ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens for Hodgkin lymphoma. // Clin. Lymphoma Myeloma. 2007. Vol. 8 Suppl 2. P. S63-6.

17. Lymphoma H. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients ® available at www.nccn.org/patients. 2019.

18. Yahalom J. et al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group Background and Principles of Management // Radiat. Oncol. Biol. 2015.

19. Connors J.M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378, № 4. P. 331–344.

20. Jhawar S.R. et al. Association of Combined Modality Therapy vs Chemotherapy Alone with Overall Survival in Early-Stage Pediatric Hodgkin Lymphoma // JAMA Oncol. American Medical Association, 2019. Vol. 5, № 5. P. 689–695.

21. Mauz-Körholz C. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 23. P. 3680–3686.

22. Hudson M.M., Constine L.S. Refining the role of radiation therapy in pediatric hodgkin lymphoma. // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. From the Department of Oncology, Division of Cancer Survivorship, St. Jude's Children's Research Hospital, Memphis, TN; Departments of Radiation Oncology and Pediatrics, Philip Rubin Center for Cancer Survivorship, James P. Wilmot Cancer Center at Univers: American Society of Clinical Oncology, 2012. P. 616–620.
23. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. Медпрактика-М, Москва, 2004.
24. Rüffer J.U. et al. BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group. // Leuk. Lymphoma. 2005. Vol. 46, № 11. P. 1561–1567.
25. Nikolaenko L., Chen R., Herrera A.F. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. // Ther. Adv. Hematol. 2017. Vol. 8, № 10. P. 293–302.
26. Fedele R. et al. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. // J. Immunol. Res. 2015. Vol. 2015. P. 968212.
27. Mohty M. et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation // Bone Marrow Transplantation. 2014.
28. Moskowitz A.J. et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. // Blood. 2010. Vol. 116, № 23. P. 4934–4937.
29. Moskowitz C.H. et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. // Blood. 2018. Vol. 132, № 25. P. 2639–2642.
30. Chen R. et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. // Blood. 2016. Vol. 128, № 12. P. 1562–1566.
31. Younes A. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. // Lancet. Oncol. 2016. Vol. 17, № 9. P. 1283–1294.
32. Armand P. et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure // Journal of Clinical

Oncology. 2016.

33. Rashidi A., Ebadi M., Cashen A.F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. // Bone Marrow Transplant. 2016. Vol. 51, № 4. P. 521–528.
34. Wirth A. et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. // Cancer. 2005. Vol. 104, № 6. P. 1221–1229.
35. Nogová L. et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2005. Vol. 16, № 10. P. 1683–1687.
36. Eichenauer D.A. et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocytoid predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group // Blood. 2011. Vol. 118, № 16. P. 4363–4365.
37. Savage K.J. et al. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome // Blood. 2011.
38. Ekstrand B.C. et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. // Blood. 2003. Vol. 101, № 11. P. 4285–4289.
39. Fanale M.A. et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma // Blood. 2017.
40. Schulz H. 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.
41. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
42. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
43. Аарго М. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
44. Орлова Р.В. et al. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Практические рекомендации Российского

общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. Р. 494–501.

45. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. Р. 502–511.

46. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 289–311.

47. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London. 2016.

48. Traila A. et al. Fertility preservation in hodgkin's lymphoma patients that undergo targeted molecular therapies: An important step forward from the chemotherapy era // Cancer Management and Research. Dove Medical Press Ltd, 2018. Vol. 10. P. 1517–1526.

49. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7, № 6. P. 535–543.

50. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 р.

51. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 278–288.

52. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

53. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

54. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma // Leukemia and Lymphoma. 2009. Vol. 50, № 8. P. 1257–1260.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Демина Елена Андреевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
2. **Тумян Гаяне Сергеевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
3. **Михайлова Наталья Борисовна** – д.м.н., руководитель отдела клинической онкологии (химиотерапии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, член Российского общества онкогематологов.
4. **Мякова Наталья Валерьевна** – д.м.н., профессор, Заместитель главного врача по лечебной работе, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов
5. **Румянцев Александр Григорьевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов
6. **Масчан Алексей Александрович** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Национального общества детских гематологов и онкологов
7. **Капланов Камилль Даниялович** – к.м.н., зав. отделением гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ассистент кафедры онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ Волгоградского Государственного медицинского университета, член Российского общества онкогематологов и Национального гематологического общества
8. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.

9. **Птушкин Вадим Вадимович** – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов.
10. **Османов Евгений Александрович** – д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
11. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
12. **Байков Вадим Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
13. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
14. **Коновалов Дмитрий Михайлович** – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
15. **Трофимова Оксана Петровна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
16. **Сотников Владимир Михайлович** – д.м.н., руководитель лаборатории лучевой терапии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

17. **Ильин Николай Васильевич** – д.м.н., профессор, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
18. **Виноградова Юлия Николаевна** – д.м.н., руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
19. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
20. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
21. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
22. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Детские онкологи.
4. Специалисты лучевой диагностики.
5. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0.3 ;
- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств.

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 4, 5).

В настоящих клинических рекомендациях в скобках приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований

УДД	Расшифровка
	с применением метаанализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа.
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа.
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль».
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Окончательная редакция. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ

3.3.1 Схемы 1 линии терапии классической лимфомы Ходжкина

ABVD

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Доксорубицин**	25 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1, 15
Блеомицин**	10 мг/м ²	в/в струйно	1, 15
Винбластин **	6 мг/м ² (не более 10 мг)	в/в, за 5-10 мин	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м ²	в/в капельно	1, 15
Лечение возобновляется на 29 день			

BEACOPP-эскалированный

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	1250 мг/м ²	в/в капельно	1
Доксорубицин**	35 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1
Этопозид**	200 мг/м ²	в/в капельно	1-3
Прокарбазин**	100 мг/м ²	внутрь	1-7
Блеомицин**	10 мг/м ²	в/в струйно	8
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	8
Преднизолон**	40 мг/м ²	внутрь	1-14
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		С 8 до 12 дня или до восстановления лейкоцитов
Лечение возобновляется на 22 день			

BEACOPP-14

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м ²	в/в капельно	1
Доксорубицин**	25 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1

Этопозид**	100 мг/м ²	в/в капельно	1-3
Прокарбазин**	100 мг/м ²	внутрь	1-7
Блеомицин**	10 мг/м ²	в/в струйно	8
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	8
Преднизолон**	40 мг/м ²	внутрь	1-7 отмена преднизолона в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		9-13 дни в плановом порядке независимо от количества лейкоцитов
Лечение возобновляется на 15 день			

EACOPP-14

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м ²	в/в капельно	1
Доксорубицин**	50 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1
Этопозид**	100 мг/м ²	в/в капельно	1-3
Прокарбазин**	100 мг/м ²	Внутрь	1-7
или Дакарбазин**	375 мг/м ²	в/в	1
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	8
Преднизолон**	40 мг/м ²	внутри	1-7 отмена преднизолона в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		9-13 дни в плановом порядке независимо от количества лейкоцитов
Лечение возобновляется на 15 день			

BV-AVD

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
----------	------------------	---------------	--------------

Брентуксимаб ведотин**	1,2 мг/кг	в/в инфузия 30 минут через 1 час после завершения введения AVD	1, 15
Доксорубицин**	25 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1, 15
Винбластин **	6 мг/м ² (не более 10 мг)	в/в, за 5-10 мин	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м ²	в/в капельно	1, 15
Лечение возобновляется на 29 день			

3.3.2 Схемы терапии пациентов с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием

R-CHOP

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Ритуксимаб**	375 мг/м ²	в/в кап.	0 или 1
Доксорубицин**	50 мг/м ²	в/в кап.	1
Циклофосфамид**	750 мг/м ²	в/в кап.	1
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5-10 мин	1
Преднилозон**	100 мг	внутрь	1-5
Лечение возобновляется на 22 день			

3.3.3 Схемы терапии пожилых пациентов с лимфомой Ходжкина

ChlVPP

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Хлорамбуцил**	6 мг/м ²	в/в	1-14
Прокарбазин**	100 мг/м ²	в/в	1-14
Винбластин**	6 мг/м ²	в/в	1, 8
Преднилозон**	40 мг/м ²	внутрь	1-14
Лечение возобновляется на 29 день			

CVPP

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	600 мг/м ²	в/в	1, 8
Прокарбазин**	100 мг/м ²	в/в	1-14
Винбластин **	6 мг/м ²	в/в	1, 8
Преднилозон**	40 мг/м ²	внутрь	1-14
Лечение возобновляется на 29 день			

PVAG

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднилозон**	40 мг/м ²	внутрь	1-5
Винбластин**	6 мг/м ²	в/в	1, 8
Доксорубицин**	50 мг/м ²	в/в	1
Гемцитабин**	1000 мг/м ²	в/в	1
Лечение возобновляется на 22 день			

PVAG

Вариант с редуцированием доз, если количество лейкоцитов менее $2 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$ до 14 дня цикла или лейкопения IV степени по ВОЗ более 4 дней

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднилозон**	40 мг/м ²	внутрь	1-5
Винбластин**	5 мг/м ²	в/в	1, 8
Доксорубицин**	40 мг/м ²	в/в	1
Гемцитабин**	800 мг/м ²	в/в	1
Лечение возобновляется на 22 день			

IVDG

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Идарубицин**	5 мг/м ²	в/в	1, 15
Винбластин**	5 мг/м ²	в/в	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м ²	в/в	1, 15
Гемцитабин**	800 мг/м ²	в/в	1, 15
Лечение возобновляется на 29 день Редукция дозы гемцитабина до 500 мг/м ² , дакарбазина — до 300 мг/м ² предусмотрена при числе лейкоцитов $< 2 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$ ко дню очередного введения препаратов, т. е. ко времени окончания перерыва или при лейкопении IV степени по критериям ВОЗ длительностью > 4 дней в период предыдущего цикла.			

VEREMB

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Винбластин**	6 мг/м ²	в/в	1
Циклофосфамид**	500 мг/м ²	в/в	1
Прокарбазин**	100 мг/м ²	внутрь	1-14
Преднизолон**	30 мг/м ²	внутрь	1-5
Этопозид**	60 мг/м ²	внутрь	15-19
Митоксантрон**	6 мг/м ²	в/в	15
Блеомицин**	10 мг/м ²	в/в	15
Лечение возобновляется на 29 день			

CVP

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфан**	1000 мг/м ²	в/в	1
Винбластин**	6 мг/м ²	в/в	1
Преднизолон**	40 мг/м ²	внутрь	1-5
Лечение возобновляется на 22 день			

PERC

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	20 мг	внутрь	
Циклофосфамид**	50 мг	внутрь	
Этопозид**	50 мг	внутрь	
Прокарбазин**	50 мг	внутрь	
Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.			

3.3.4 Схемы терапии рецидивов лимфомы Ходжкина**DexaBEAM**

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Дексаметазон**	12 мг/м ²	в/в или внутрь	1-10
Кармустин**	60 мг/м ²	в/в в течение 1 часа	2
Мелфалан**	20 мг/м ²	в/в в течение 15 мин	3
Этопозид**	150 мг/м ²	в/в в течение 2 час	4-7
Цитарабин**	100 мг/м ² каждые 12 часов	в/в в течение 30 мин	4-7

IGEV

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Дексаметазон**	40 мг	в/в	1-5
Ифосфамид**	2000 мг/м ²	в/в кап.	1-4
Винорельбин**	20 мг/м ²	в/в	1
Гемцитабин**	800 мг/м ²	в/в кап.	1, 5

DHAP

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Дексаметазон**	40 мг	в/в	1-4
#Цисплатин**	100 мг/м ²	в/в кап. 24-часовая инфузия	1

Цитарабин**	2 г/м ²	в/в кап. 2 раза в день	2
-------------	--------------------	------------------------	---

ESHAP

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Этопозид**	40 мг/м ²	в/в кап.	1-4
Метилпреднизолон*	500 мг	в/в кап	1-5
#Цисплатин**	25 мг/м ² /сут	в/в непрерывная инфузия	1-4
Цитарабин**	2000 мг/м ²	в/в кап.,	5

ICE

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Этопозид**	100 мг/м ²	в/в кап	1-3
Ифосфамид**	5000 мг/м ²	в/в 24-часовая инфузия	2
#Карбоплатин**	400 мг/м ²	в/в кап.	2

GEM-P

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Гемцитабин**	1000 мг/м ²	в/в кап	1, 8, 15
#Цисплатин**	100 мг/м ²	в/в кап	15
Метилпреднизолон*	1000 мг	в/в кап.,	1-5
Лечение возобновляется на 29 день			

GDP

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Цисплатин**	100 мг/м ²	в/в кап	1
Гемцитабин**	1000 мг/м ²	в/в кап	1, 8
Дексаметазон**	40 мг	внутрь	1-4

GemOX

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Гемцитабин**	1000 мг/м ²	в/в кап	1
Оксалиплатин**	120 мг/м ²	в/в кап	1

IEP

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ифосфамид**	2000 мг/м ²	в/в суточной инфузией (с месной)	1-5
Этопозид**	125 мг/м ²	в/в в течение 2 час	1-5
Преднизолон**	100 мг/м ²	в/в или внутрь	1-5

Монотерапия брентуксимабом ведотином

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1
Введения повторяются каждые 3 недели. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. У больных, не кандидатов на ВХТ с аутоТГСК, при достижении стабилизации или при положительной динамике заболевания лечение продолжают до 16, но не менее 8 циклов, при отсутствии прогрессирования и с оценкой чувствительности каждые 4 введения. Полная длительность лечения составляет приблизительно 1 год.			

Монотерапия ниволумабом

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ниволумаб**	3 мг/кг	в/в в течение 60 минут	1
Лечение возобновляется на 15 день			

Монотерапия пембролизумабом

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Пембролизумаб**	200 мг	в/в в течение 30 минут	1
Лечение возобновляется на 22 день			

3.3.5 Схемы терапии лимфомы Ходжкина у пациентов до 18 лет**ОЕ*РА**

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	60 мг/м ² /сут на 3 приема	внутрь	1-15
Винкристин**	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг)	в/в струйно	1,8,15
Доксорубицин**	40 мг/м ²	в/в в течение 1-6 час	1,15
Этопозид**	125 мг/м ²	в/в в течение 1-2 час	1-5
Лечение возобновляется на 29 день			

СОРДАС

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	40 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	внутрь	1-15
Винкристин**	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг)	в/в струйно	1,8,15
Дакарбазин**	250 мг/м ²	в/в в течение 30 мин	1, 2, 3
Циклофосфамид**	500 мг/м ²	в/в в течение 1 часа	1, 8

Лечение возобновляется на 29 день

3.3.6 Режимы кондиционирования при аутоТГСК

BEAM

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Кармустин**	300 мг/м ²	в/в кап.	-6
Цитарабин**	100 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап.	-5 - -2
Этопозид**	100 мг/м ²	в/в кап.	-5 - -2
Мелфалан**	140 мг/м ²	в/в кап.	-1

CBV

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Кармустин**	300 мг/м ²	в/в кап.	-6
Этопозид**	100 мг/м ²	в/в кап.	-5 - -2
Циклофосфамид**	1200-1800 мг/м ²	в/в кап.	-5 - -2

Bu/Su

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Бусульфан**	4 мг/кг/сут за 4 приема	Внутрь	-7 - -4
Циклофосфамид**	60 мг/кг	в/в кап.	-3, -2

Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии

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

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

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

В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, а также в случае повторной отсрочки курса вследствие миелотоксичности более 10

дней, проводится снижение доз препаратов до 75% от исходной дозы (кроме доз винкристина, блеомицина и преднизолона).

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема Б1. Первая линия терапии пациентов с кЛХ старше 18 лет

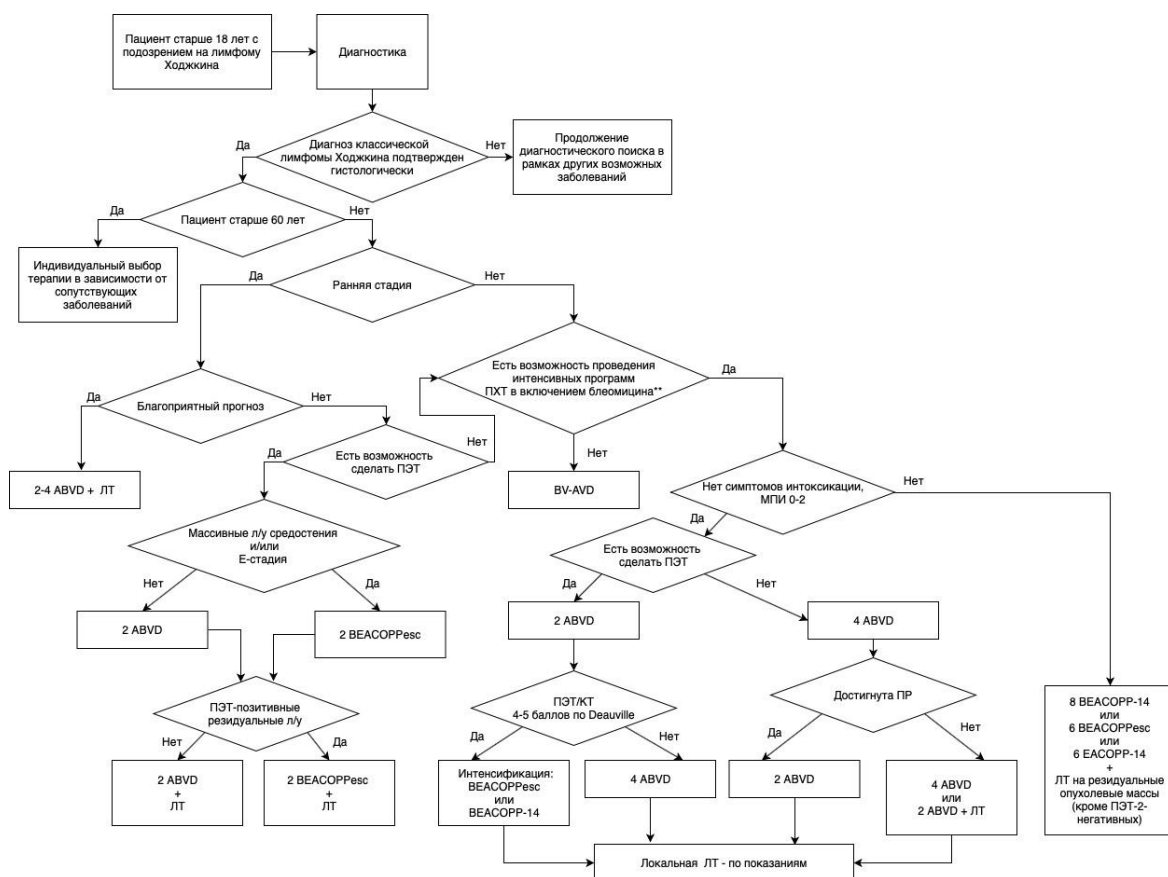


Схема Б2. Первая линия терапии детей и подростков до 18 лет с кЛХ

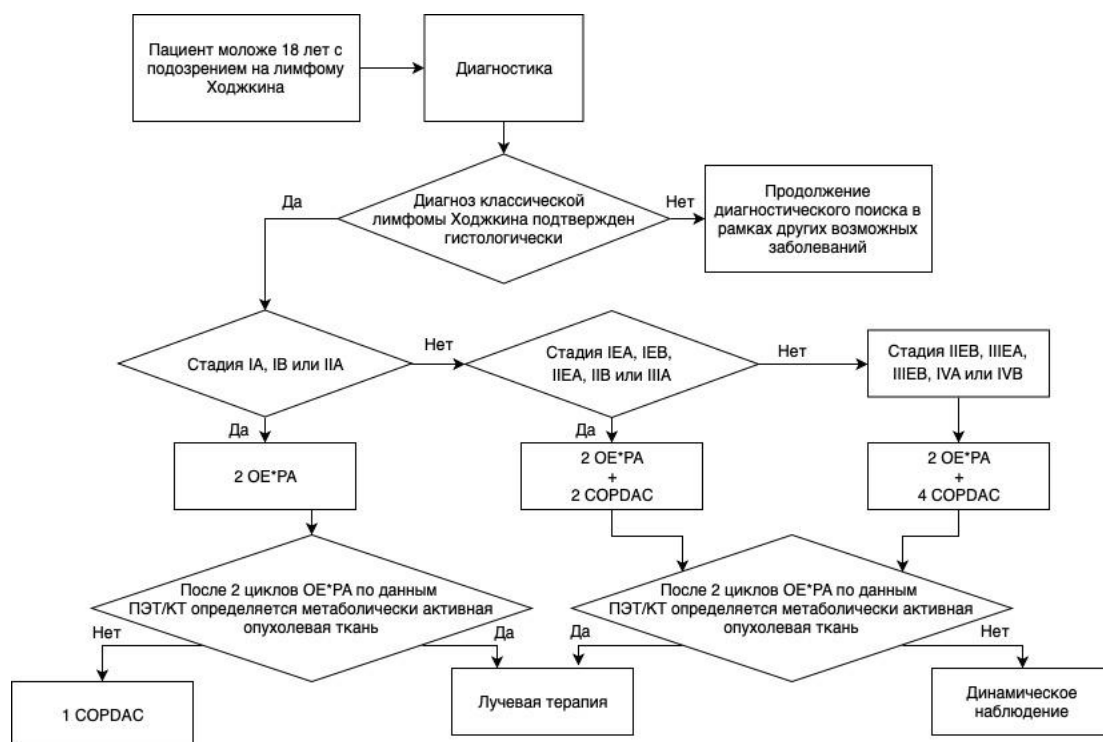
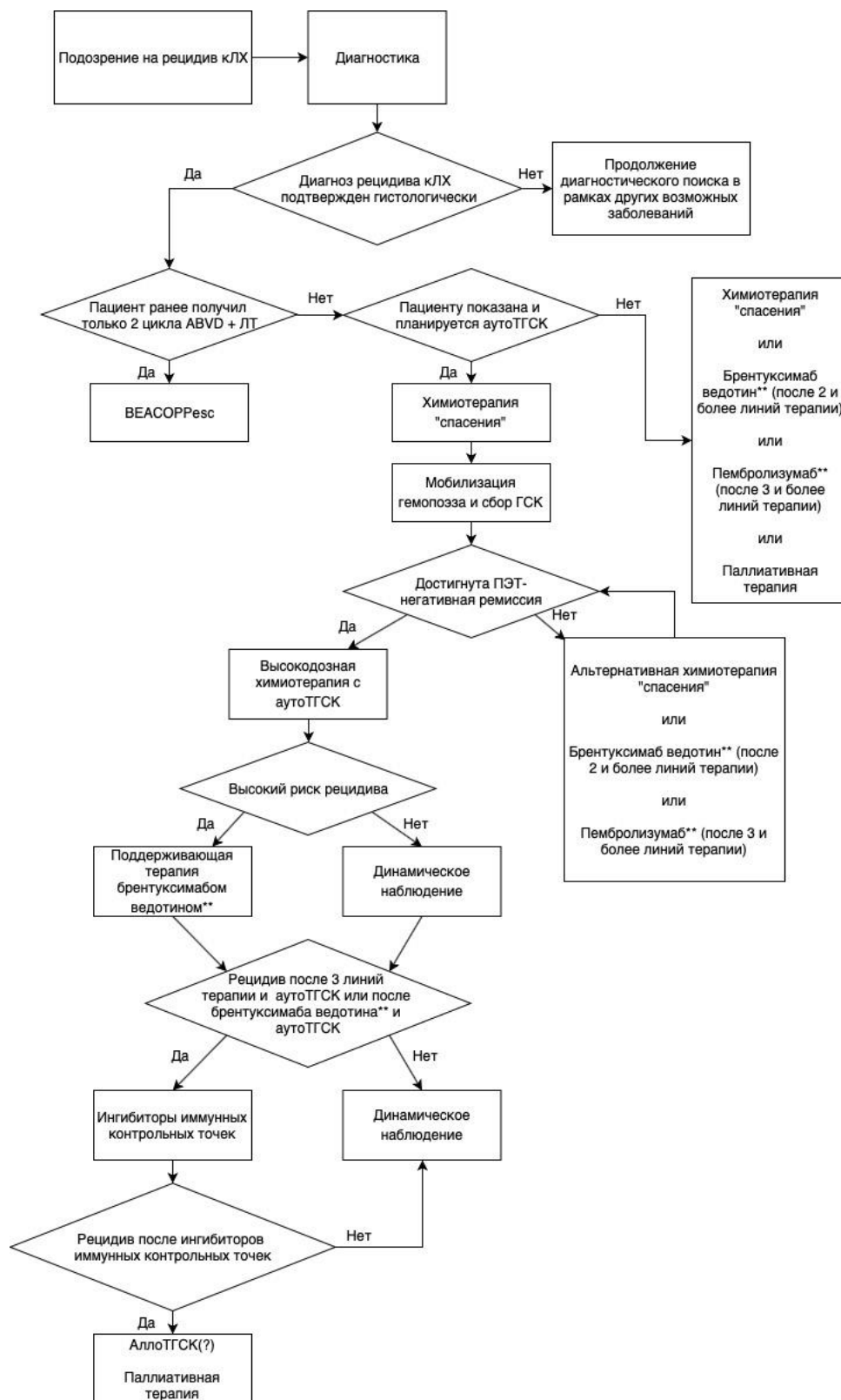


Схема БЗ. Лечение рецидивов кЛХ



Приложение В. Информация для пациента

Лимфомы – это опухоли из лимфоидных клеток. Лимфома – не одна болезнь, это большая группа, включающая более 30 разных заболеваний, которые отличаются друг от друга по своим проявлениям, по течению, по ответу на лечение. Лимфомы ведут себя и лечатся совершенно по-разному. Поэтому просто слово «лимфома» ни о чем не говорит – чтобы понимать, как лечить, надо знать конкретный вариант лимфомы.

Лимфома Ходжкина наиболее часто встречается у молодых людей, пик приходится на возрастной период от 16 до 34 лет. Люди старшего возраста, особенно те, кому больше 55 лет, также могут заболеть лимфомой Ходжкина.

Диагноз лимфомы Ходжкина ставится только по биопсии на основании обнаружения типичных клеток, называемых клетками Березовского-Штернберга-Рид. В последние годы диагностика лимфомы Ходжкина и других лимфом улучшилась, благодаря использованию нового метода, иммунофенотипирования, позволяющего точно идентифицировать опухолевые клетки по маркерам на их поверхности. Лимфома Ходжкина изучена лучше любого другого типа лимфом. К счастью, при современных методах лечения более 80% заболевших лимфомой Ходжкина полностью излечиваются от этой болезни.

Специфических, характерных только для этого заболевания симптомов нет. Аналогичные жалобы и признаки могут быть при многих других заболеваниях. нередко заболевание начинается как бы с простуды, респираторной инфекции, которая почему-то затягивается. Заболевание может дебютировать безболезненным увеличением лимфатических узлов.

Наиболее распространенные признаки лимфомы Ходжкина:

- безболезненное увеличение лимфоузлов;
- лихорадка, которая не объясняется инфекцией или другими причинами и которую не удастся устранить с помощью антибиотиков;
- потливость, особенно по ночам (мокрая подушка по утрам);
- необъяснимая потеря веса;
- необычная утомляемость и слабость.

Самый частый симптом лимфомы Ходжкина – увеличение лимфатических узлов, обычно на шее, реже в других областях тела. Температура обычно в пределах 37,5 по вечерам. Очень характерно обильное потоотделение по ночам, хотя этот симптом трудно оценивать: летом жарко, зимой сильно топят. Могут наблюдаться многочисленные другие жалобы и признаки, связанные с тем, где находится очаг опухоли. Болей, как правило, не

бывает. При локализации болезни в средостении, ближе к груди, возможен дискомфорт за грудиной. Около 5% больных отмечают боли в увеличенных лимфоузлах после приема алкоголя. Это редкий симптом, редок, но он характерен для лимфомы Ходжкина. Причина его не известна.

Более 80% всех больных лимфомой Ходжкина могут быть вылечены, причем обследования и лечение осуществляются в основном амбулаторно. Большинство больных получают комбинированную терапию, включающую химиотерапию и облучение. В определенных обстоятельствах применяется высокодозная терапия и трансплантация костного мозга или стволовых клеток. Лучевая терапия как единственный метод лечения в настоящее время не используется практически никогда.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [53]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования.
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.
5	Смерть пациента

Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных

Оригинальное название: The Deauville five point scale

Источник: Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009;50(8):1257-1260 [54]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка результатов ПЭТ/КТ исследования

Содержание и интерпретация: для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у больных лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале [54]. При этом интенсивность накопления ¹⁸F-ФДГ в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени:

1 балл – характеризуется отсутствием накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге;

2 балла – накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения;

3 балла – накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени;

4 балла – накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;

5 баллов – накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

Также введено понятие X-баллов, характеризующих наличие очагов накопления ¹⁸F-ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна.

Интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville проводится комплексно с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других показателей ответа на лечение.