**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ВЗРОСЛЫХ**

**1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1.1 Код(ы) МКБ-10:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **МКБ-10** | | **МКБ-9** | |
| **Код** | **Название** | **Код** | **Название** |
| С 81. | Лимфома Ходжкина | 40.11 | Биопсия лимфатической структуры |
| С 81.0 | Лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание | 40.21 | Иссечение глубокого шейного лимфатического узла |
| С 81.1 | Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз | 40.23 | Иссечение подмышечного лимфатического узла |
| С 81.2 | Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант | 40.24 | Иссечение пахового лимфатического узла |
| С 81.3 | Лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение | 40.29 | Простое иссечение другой лимфатической структуры |
| С 81.7 | Другие формы Лимфома Ходжкина | 40.30 | Локальное иссечение лимфоузла |
| С81.9 | Лимфома Ходжкина неуточненная | 40.11 | Биопсия лимфатической структуры |

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:**

**2021**

**1.3 Сокращения, используемые в протоколе:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| АЛТ | – | Аланинаминотрансфераза | |
| АСТ | – | Аспартатаминотрансфераза | |
| ГСК | – | гемопоэтические стволовые клетки | |
| ГГТП | – | гаммаглютамилтранспептидаза | |
| Гр | – | Грей | |
| Ед | – | единица измерения | |
| МЕ | – | международная единица | |
| Мг | – | Миллиграмм | |
| ИФА | – | иммунноферментный анализ | |
| ИФТ | – | иммунофенотипирование | |
| КП | – | клинический протокол | |
| КТ | – | компьютерная томография | |
| ЛДГ | – | лактатдегидрогеназа | |
| Ara-C | – | Цитарабин | |
| АллоТКМ | – | Аллогенная трансплантация костного мозга | |
| АутоТКМ | - | Аутологичная трансплантация костного мозга | |
| CD | – | кластер дифференцировки | |
| МНО | – | международное нормализованное отношение | |
| CALGB | – | Cаncer and Leukemia Group B | |
| EBMT | – | European Group for blood and Marrow | |
| ECOG | – | Eastern Cooperative Oncology Group | |
| HLA | – | система лейкоцитарных антигенов человека | |
| МКБ | – | международная классификация болезней | |
| PICC | – | peripherally inserted central catheter |  |  | |
| Мл | – | Миллилитр |  |  | |
| ОАК | – | общий анализ крови |  |  | |
|  |  | |
| ОБП | – | органы брюшной полости |  |  | |
| ПХТ | – | полихимиотерапия |  |  | |
| ПЦР | – | полимеразная цепная реакция |  |  | |
| РКИ | – | рандомизированное клиническое исследование |  |  | |
| ТКМ | – | трансплантация костного мозга |  |  | |
| ТГСК | - | Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |  |  | |
| УД | – | уровень доказательности |  |  | |
| УЗДГ | – | ультразвуковая доплерография |  |  | |
| УЗИ | – | ультразвуковое исследование |  |  | |
| ЭКГ | – | электрокардиограмма |  |  | |
| ПЭТ/КТ | – | позитронно-эммисионная томография/компьютерная томография |  |  | |
| FISH | – | Fluorescence in situ hybridization | |  |
| TRM | * – | Тreatment-related mortality | |  |
| GHSG |  | German Hodgkin Study Group | |  |
| EF |  | Early Favorable | |  |
| EU |  | Early Unfavorable | |  |
| IPS |  | International prognostic score | |  |
| ЛХ |  | Лимфома Ходжкина | |  |
| ХТ |  | Химиотерапия | |  |

**1.4 Пользователи протокола:** врачи общей, практики, терапевты, онкологи, гематологи

**1.5 Категория пациентов:** взрослые,беременные

**1.6 Шкала уровня доказательности:**

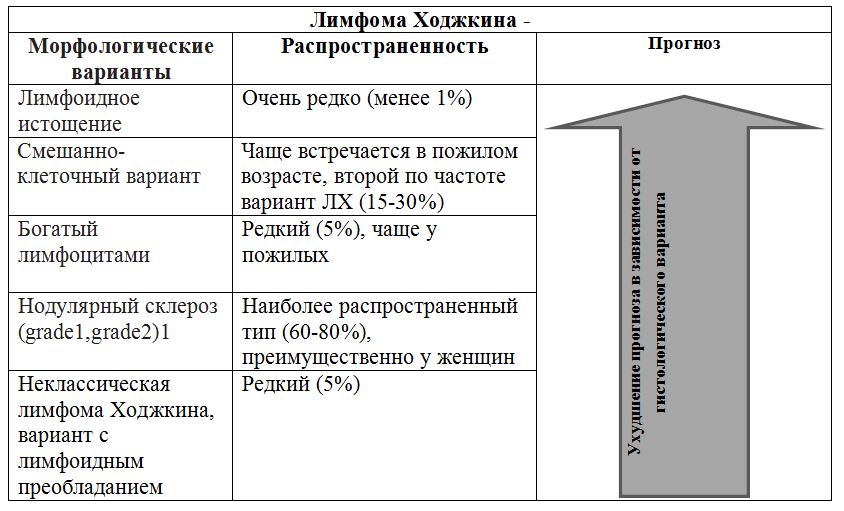
|  |  |
| --- | --- |
| **Уровень доказательности** | **Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций** |
| А | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| В | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| С | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или |
| Неконтролируемое исследование или |
| Мнение экспертов |

**1.7 Определение**

**Лимфома Ходжкина (ЛХ)** – опухоль лимфатической системы, определяющим морфологическим субстратом которой являются гигантские многоядерные клетки Рид-Штернберга (производные В-клеток герминальных центров лимфоидного фолликула) и одноядерные клетки Ходжкина, обычно располагающиеся в своеобразном клеточном скоплении – «гранулеме», образованной смесью опухолевых и неопухолевых реактивных клеток: лимфоцитов, нейтрофилов, плазмоцитов, иногда окруженных волокнами коллагена [1]

**1.8 Классификация**

**Морфологическая классификация** [2]**:**

****

**Система стадирования Ann-Arbor в модификации Cotswold[3]:**

****

**Критерии вовлеченности (по D.Cheson соавт. в модификации)** [4]**:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Локализация | Клинические признаки вовлечения | ПЭТ позитивность | Исследование | Лабораторно-инструментальные признаки вовлечения |
| Лимфоузлы | Пальпируются | + | ПЭТ/КТ | Повышение накопления ФДГ |
| - | КТ, УЗИ | Необъяснимое увеличение лимфоузлов |
| Селезенка | Пальпируется | + | ПЭТ/КТ | Диффузное накопление, солитарное образование, милиарные очаги, узелки |
| - | КТ, УЗИ | Длинник более 13 см, образования, узелки |
| Печень | Пальпируется | + | ПЭТ/КТ | Диффузное накопление, образования |
| - | КТ, УЗИ | Узелки |
| ЦНС | Общемозговая симптоматика |  | КТ | Образования |
|  | ЯМРТ | Инфильтрация мягкой мозговой оболочки, образования |
|  | Исследование СМЖ | Цитоз по данным цитологического исследования, проточной цитометрии |
| Прочее (в т.ч. кожа, легкие, ЖКТ, кости, костный мозг) | В зависимости от локализации |  | ПЭТ/КТ | Накопление ФДГ |
|  | Биопсия | Выявление специфической инфильтрации |

**Стратификация группы риска Лимфомы Ходжкина**

**Для ранних/промежуточных стадий рекомендуется использовать шкалу GHSG** [5]**:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ранние стадии, благоприятные (EF)** | **Промежуточные стадии, не благоприятные (EU)** |
| Стадия IA или IB и IIA или IIB по Ann-Arborбез факторов риска | Стадия IA или IB и стадия IIA с ≥1 или несколькими факторами риска  Стадия IIB, если высокая СОЭ и/ или ≥ 3 пораженных лимфатических узлов |

### **\*** **факторы риска включают:**

* Наличие объемного образования средостения; масса средостения считается большой, если она составляет не менее одной трети поперечного диаметра грудной клетки.
* Экстранодальное образование, то есть любое распространение опухоли с вовлечением других тканей, кроме лимфатических узлов, селезенки, тимуса, миндалин Вальдейера, аппендикса и пейеровских бляшек.
* Высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 50 мм/ч при наличии А-симптомов и 30 мм/ч при наличии В-симптомов.
* Поражение трех и более участков лимфатических узлов. Области лимфатических узлов не соответствуют областям лимфатических узлов согласно системе классификации Ann-Arbor(область лимфатических узлов может включать несколько областей лимфатических узлов).

**Для продвинутых стадий рекомендуется использовать шкалу IPS [6]:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Продвинутые стадии** | Стадия IIIA или IIIB  Стадия IVA или IVB  \*Стадия IIB, если есть экстранодальное поражение (E-поражения) и/или большая масса средостения присутствуют в качестве факторов риска |
| * **Стандартный риск** * **Средний риск** * **Высокий риск** | * 1. **балл**   **2-3 балла**  **4-7 баллов** |

### **\*** **факторы риска включают:**

* Мужской пол
* Возраст ≥45 лет
* Стадия IV
* Лейкоцитоз ≥15\*109/л
* Лимфопения < 0,6\*109/л.

\*1 фактор=1 балл

**2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ\*\***

**2.1 Диагностические критерии:**

Решающее значение для верификации диагноза лимфомы являются гистологическое и **иммуногистохимическое исследования (ИГХ**). Дополнительные методы необходимы для определения распространенности опухолевого процесса и стратификации пациентов по группам риска. **[**5,**7]**

Жалобы, анамнез, данные физического исследования играют важную роль в диагностике и дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний, но неспецифичны в связи с чем не относятся к диагностическим критериям. **[**5,**7]**

Диагноз ЛХ устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. **[**5,**7]**

**Жалобы и анамнез:**

* увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное);
* кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения;
* отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены;  
  тяжесть в левом подреберье – за счет увеличения селезенки;
* кожный зуд, преимущественно в области увеличенных лимфоузлов, реже – по всему телу;
* повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время;
* снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев);
* общая слабость, повышенная утомляемость;
* усиленное потоотделение, особенно в ночное время

**Физикальное обследование**

* определяется цвет кожных покровов (возможна бледность);
* при кожном зуде на коже могут быть следы расчесов;
* при пальпации определяется увеличение лимфоузлов;
* при перкуссии – возможно увеличение селезенки;
* пульс может быть учащенным, а артериальное давление – сниженным.

**Лабораторные исследования**:

* Общий анализ крови – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: ОАК  
  может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. Часто отмечается ускорение СОЭ до значительных цифр. Анемия наблюдается редко и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком.  
  Биохимический анализ крови – лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, электролиты, мочевая кислота, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов.  
  Коагулограмма**–**для оценки повышения уровня Д-димеров.
* Гистологическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;  
  Иммуногистохимическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
* Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата [7].

**Инструментальные исследования**:

* ПЭТ/КТ – для более точного стадирования процесса в дебюте заболевания, а также адекватной оценки ответа на лечение, в том числе при подозрении на рецидив заболевания является необходимым проведение позитронно эмиссионной томографии, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) [10].
* КТ с контрастированием (органов брюшной полости, малого таза) – при невозможности проведения ПЭТ/КТ рекомендуетсявыполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [7].
* УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;

**Перечень обязательных исследований на стационарном уровне:**

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевина, креатинин, мочевая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфотаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно)
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование)\*
13. Гистологическое исследование гребня подвздошной кости\*\*
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. УЗИ ОБП+почек
18. ПЭТ/КТ всего тела\*\*\*
19. КТ с контрастированием\*\*\*\*

**Перечень дополнительных исследований по показаниям:**

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на СOVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
14. Миелограмма
15. ИФТ периферической крови
16. Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
17. Стандартное –цитогенетическое исследование
18. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
19. Рентгенография придаточных пазух носа;
20. Ортопантомограмма;
21. Компьютерная томография грудного сегмента
22. КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
27. Спирография.
28. МРТ-головного мозга
29. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
30. Холтеровское – мониторирование ЭКГ

\*В случае если не было проведено ранее

\*\*В дебюте заболевания (в случае если ранее не было проведено) и при рестадировании (в случае изначального поражения костного мозга)

\*\*\*В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение

\*\*\*\*В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ

**Показания для консультации специалистов**

гепатолог – для диагностики и лечения заболеваний печени;

гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов; для диагностики и лечения заболеваний репродуктивной системы

дерматовенеролог – диагностика и лечение кожновенерологических заболеваний;

инфекционист – по показаниям

кардиолог – для коррекции/подбора базисной терапии при АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности; для диагностики и лечения заболеваний ССС.

невропатолог – по показаниям

нейрохирург – определение показаний для нейрохирургических вмешательств;

нефролог (эфферентолог) – для диагностики и лечения заболеваний почек

онколог – диагностика солидных опухолей;

оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;

офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;

психиатр – диагностика и лечение психических расстройств;

психолог – для диагностики и коррекции психологических расстройств (депрессия, анорексия и т.п.);

проктолог – анальная трещина, парапроктит;

торакальный хирург – для определения показаний и проведения плевральной пункции, биопсии легкого;

реаниматолог – нарушение витальных функций

ревматолог – подозрение на диффузное заболевание соединительной ткани;

трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;

уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;

фтизиатр – диагностика туберкулеза;

хирург – определение показаний для хирургических вмешательств;

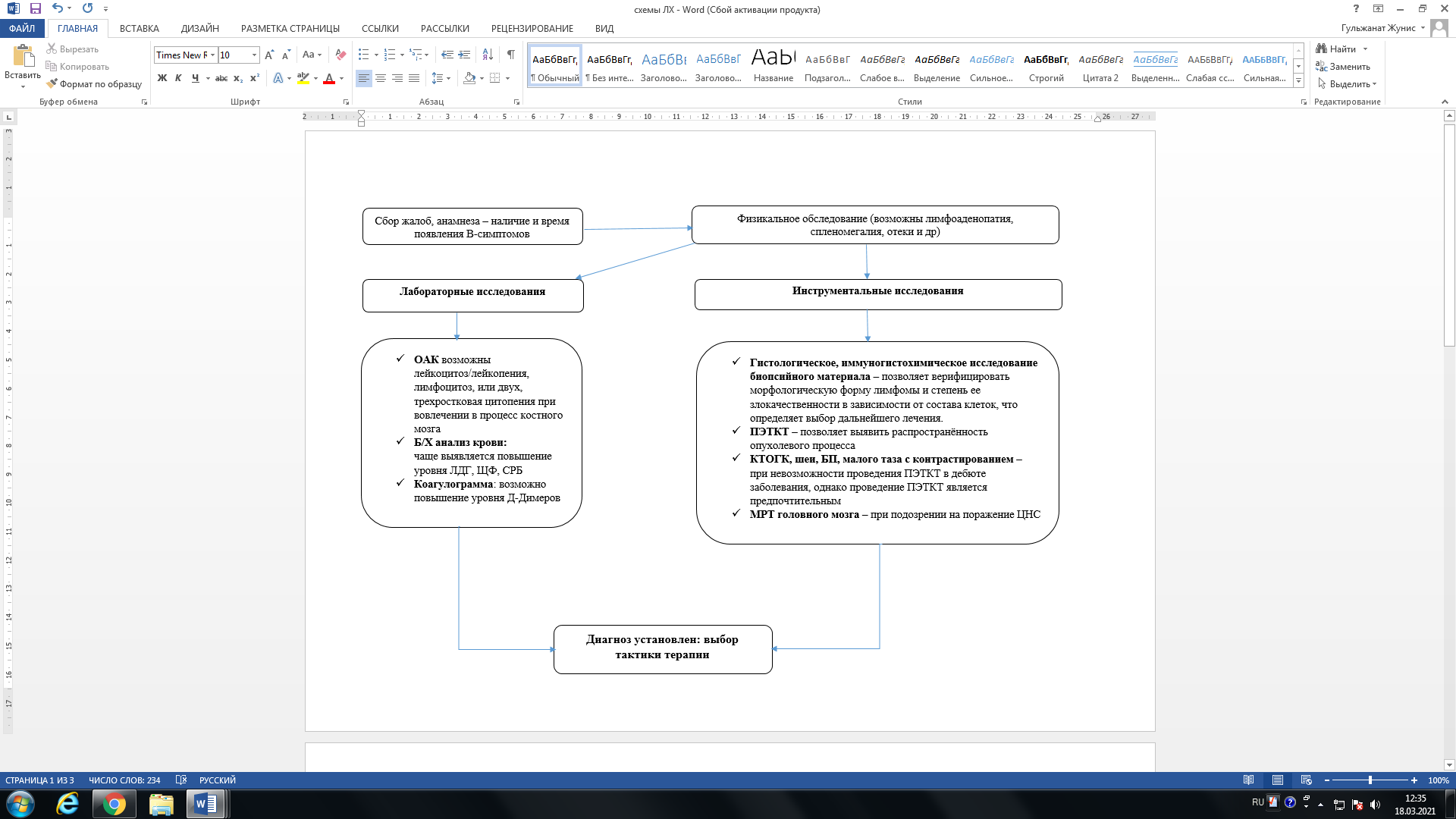
челюстно-лицевой хирург - инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы.

врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);

**2.2 Диагностический алгоритм:**

Диагностический алгоритм включат в себя выявление образования или увеличенных лимфоузлов с помощью методов лучевой диагностики, проведение биопсии и\или удаление выявленного образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. В зависимости от клинической ситуации перечень диагностических мероприятий может быть расширен.

**Схема 1. Алгоритм диагностики лимфопролиферативных заболеваний**

  
  
**Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии ЛХ в зависимости от морфологической классификации и иммунофенотипа [2]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лимфома Ходжкина | | |
| **Морфологическая**  **классификация** | **Гистологические признаки** | **Иммунофенотип**  **опухолевого субстрата** |
| Лимфоидное  истощение | Характеризуется преобладанием опухолевых клеток на относительно бедном реактивно-воспалительном фоне. Выделяют два гистологических варианта. В одном на фоне гистиоцитов и малых лимфоцитов преобладает фиброз. Для второго характерно формирование полей опухолевых клеток, многие из которых Штернберга —Рид с выраженным полиморфизмом. | Клетки Штернберга—Рид и их варианты в большинстве случаев экспрессируют CD30, в 75-85% случаев— CD15; РАХ5 (очень слабо) и MUM1.  В 20-40 % случаев наблюдается экспрессия CD20 (обычно гетеро- генная, от слабой до умеренно выраженной и интенсивной); в части случаев обнаруживают вариабельную/частичную экспрессию ОСТ-2 и ВОВ1 (обычно либо одного, либо другого антигена). Клетки Штернберга—Рид не экспрессируют CD45 и EМА.  Большинство фоновых неопухолевых лимфоцитов представлены Т-клетками, преимущественно CD4+.  Определение РHК ВЭБ методом гибридизации in situ дает положительный результат в 75% случаев классической лимфомы Ходжкина (смешанноклеточный вариант и вариант с лимфоидным истощением). В остальных двух подтипах классической лимфомы Ходжкина ВЭБ обнаруживают лишь в отдельных случаях. |
| Смешанноклеточный  вариант | В лимфатическом узле ткань замещена пролифератом из разрозненных клеток Ходжкина и Штернберга—Рид на фоне из смеси лимфоцитов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток. |
| Богатый  лимфоцитами | Подтип проявляется в двух вариантах – нодулярном (чаще) и диффузном (реже) Рисунок стояния лимфатического узла, как правило, стерт. Лимфоидная ткань замещена нодулярными структурами, которые образованы малыми лимфоцитами и эксцентрично расположенным атрофичным герминативным центром. В нодулярных структурах обычно обнаруживают клетки Ходжкина и Штернберга—Рид. Опухолевые клетки нередко имеют строение лакунарных и LP-клеток, обнаруживаемых в нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием. |
| Нодулярный  склероз (grade1  grade2)\* | В лимфатических узлах утолщена капсула, лимфоидная ткань замещена нодулярным пролифератом, в котором фиброзные дуги и кольца окружают опухолевые узлы. Клеточный состав представлен разрозненными лакунарными клетками (иногда встречаются клетки Штернберга—Рид и Ходжкина) на фоне малых лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Опухолевые клетки могут формировать скопления, иногда возле очагов некроза. |
| Неклассическая лимфома  Ходжкина,  вариант с  лимфоидным  преобладанием | В лимфатическом узле обычно обнаруживается пролиферат нодулярного, нодулярного и диффузного или преимущественно диффузного (лишь с единичными узлами) строения. В зависимости от степени выраженности диффузного роста и количества реактивных мелких В- и Т-клеток выделяют шесть иммуноархитектурных вариантов «неклассической» лимфомы Ходжкина. Самый распространенный вариант представлен пролифератом нодулярного строения из неопухолевых В-лимфоцитов. Узлы обычно крупные (макроузлы), с преобладанием малых лимфоцитов и разрозненных макрофагов, эпителиоидных гистиоцитов и опухолевых «клеток лимфоидного преобладания» — LP-клеток. Они находятся как в узлах, так и за их пределами. LP-клетки крупные, как правило, с мультилобулярными ядрами и несколькими мелкими ядрышками, скудной цитоплазмой. Своим строением напоминают воздушную кукурузу. Внешний вид LP-клеток может варьировать. Встречаются клетки с одним ядром и выраженным ядрышком, а также многоядерные, похожие на клетки Ходжкина и Штернберга—Рид. В лимфатическом узле, пораженном нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием, может присутствовать очаговая фолликулярная гиперплазия, иногда с прогрессивной трансформацией герминативных центров. | LP-клетки экспрессируют маркеры В-лимфоцитов (CD20, CD79a и РАХ5), а также CD45, ОСТ2, ВОВ1, BCL6, EMA (50 % случаев). Обычно отсутствует экспрессия CD15 и CD30.  Мелкие реактивные лимфоциты представлены смесью В-лимфоцитов и Т-клеток с фенотипом фолликулярных Т-хелперов с экспрессией CD3, CD4, PD-1, CD57. Клетки, экспрессирующие PD1, располагаются розетками (кольцом в один слой) вокруг LP-клеток.  Сеть фолликулярных дендритных клеток в узлах экспрессируют CD21 и CD23 |

**2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований**

**Таблица 2. Дифференциальная диагностика ЛХ.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диагноз** | **Обоснование для дифференциальной диагностики** | **Обследования** | **Критерии исключения диагноза** |
| Лимфома Ходжкина | Немотивированная лихорадка и лимфоаденопатия | ИГХ | В биоптатах лимфоузлов больных с ЛХ удается обнаружить большое количество клеток БШ, эозинофилов и гранулоцитов, при ИФТ СD30 иCD15 позитивны |
| Неходжкинские лимфомы | ИГХ | Картина лимфоузла менее полиморфна и состоит из лимфоидных элементов преимущественно высокой, промежуточной или высокой степени зрелости, многие из которых имеют свой характерный иммунофенотип и кариотип |
| Туберкулез лимфоузлов | Цитологические и иммунологическое исследования Туберкулиновые пробы | Результаты цитологических и иммунологических обследований на наличие в организме туберкулезной палочки Туберкулиновые пробы - положительны |
|  |  |  |  |

**3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ\*\*\*:**

**3.1 Немедикаментозное лечение (режим, диета и пр. лучевое);**

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

**3.2 Медикаментозное лечение**

На этапе дообследования, по индивидуальным показаниям возможно проведение симптоматической терапии.  
После верификации: применение курсов ХТ, таргетной терапии и лучевой терапии.

• **Перечень основных лекарственных средств**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапевтическая группа** | **Международное непатентованное наименование ЛС** | **Способ применения** | **Уровень доказательности** |
| **Антинеопластические лекарственные средства** | Блеомицин | Внутривенное | А |
| Бендамустин | Внутривенное | С |
| Винбластин | Внутривенное | А |
| Винкристин | Внутривенное | А |
| Винорельбин | Внутривенное | А |
| Гемцитабин | Внутривенное | С |
| Доксорубицин | Внутривенное | А |
| Дакарбазин | Внутривенное | А |
| Даунорубицин | Внутривенное | С |
| Прокарбазин | Внутрь | А |
| Циклофосфамид | Внутривенное | С |
| Цитарабин | Внутривенное | С |
| Этопозид | Внутривенное | С |
| **Таргетные препараты** | Ритуксимаб | Внутривенное | В |
| Брентуксимаб-ведотин | Внутривенное | А |
| Ниволумаб | Внутривенное | В |
| Пембролизумаб | Внутривенное | В |
| **Глюкокортикостероиды** | Преднизолон |  | В |
| Метилпреднизолон |  | В |
| Дексаметазон |  | В |
| **Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов** | Ондансетрон | Внутривенное | В |
| Трамадол | Внутривенное | В |
| **Колониестимулирующий фактор** | Филграстим | Подкожно, внутривенно | А |

**• Перечень дополнительных лекарственных средств**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапевтическая группа** | **Международное непатентованное наименование ЛС** | **Способ применения** | **Уровень доказательности** |
| Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов | Аллопуринол | Внутрь | - |
| Антибактериальные средства | Офлоксацин | Внутривенное введение | С |
| Цефоперазон сульбактам | Внутривенное введение | С |
| Метронидазол | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Левофлоксацин | Внутривенное введение  Внутрь | - |
| Ципрофлоксацин | Внутривенное введение  Внутрь | С |
| Сульфаметоксазол  /триметоприм | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Противогрибковые лекарственные средства | Вориконазол | Внутривенное введение  Внутрь | В |
| Итраконазол | Внутрь | В |
| Флуконазол | Внутривенное введение  Внутрь | С |
| Позаконазол | Внутрь | В |
| Противовирусные лекарственные средства | Ацикловир | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови | Надропарин | Подкожное введение | С |
| Эноксапарин | Подкожное введение | С |
| Другие лекарственные средства | Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин | Местное применение | D |
| Омепразол | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Фамотидин | Внутривенное введение | А |
| Амброксол | Внутрь |  |
| Амлодипин | Внутрь | В |
| Дротаверин | Внутривенное введение  Внутрь |  |
| Каптоприл | Внутрь | В |
| Лизиноприл | Внутрь | В |
| Лактулоза | Внутрь | В |
| Спиронолактон | Внутрь | В |
| Повидон – йод | Наружное применение | - |
| Тобрамицин | Внутривенное введение | - |
| Торасемид | Внутрь | - |
| Фолиевая кислота | Внутрь | - |
| Фуросемид | Внутривенное введение  Внутрь | - |
| Хлоргексидин | Наружное применение | - |

**3.3 Хирургическое вмешательство**

проводится по индивидуальным показаниям

**3.4 Дальнейшее ведение**

Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТКТ через 3 мес от завершения инициальной терапии [6]

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

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год

В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно [6]

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-мес в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТКТ проводиться в случае если последний ПЭТКТ был 4-5б Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6]

**3.5 Индикаторы эффективности лечения**

Всем пациентам с ЛХ, после 2 и 4 циклов ХТ, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения, рекомендуетсяоценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3,4].

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

В группе пациентов которым ПЭТ/КТ не проведено оценка проводится согласно общепринятым критериям оценки эффективности для ЛПЗ:

**Таблица 3.**

|  |  |
| --- | --- |
| 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:  a)        ≤ 1,5см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см;  b)        ≤ 1,0см 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): | 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 3см 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 увеличение 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 (Ст) | Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования. |
| Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст) | 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. |

**4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

**4.1 Показания для плановой госпитализации:**

1. Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения

2. Проведение биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии

3. Проведения мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

4. Проведение аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

**4.2 Показания для экстренной госпитализации:**

1.Соматически тяжелый пациент (ECOG≥3 баллов):

* Опухолевая интоксикация, синдром сдавление
* Тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии.
* Полиорганная недостаточность в следствии основного заболевания

2. Фебрильная нейтропения

**5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ\*\*:**

**5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы);**

**Первая линия терапии кЛХ, у пациентов 18–60 лет**

Первичным пациентам с верифицированной кЛХ в ранних стадиях, подтвержденной ПЭТ/КТ, с благоприятным прогнозом проводится 2–4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD [8]

Пациентам с верифицированной кЛХ ранней стадии, ПЭТ/КТ-позитивных (4–5 баллов по шкале Deauville) после 2 курсов ABVD, рекомендуетсяусиление терапии – проведение дополнительно 2–4 циклов ХТ по схеме BEACOPP-эскалированный [9]

Первичным пациентам с распространенными стадиями кЛХ без симптомов интоксикации с МПИ 0–2 при отсутствии абсолютной лимфоцитопении менее 0,6×109/л рекомендуется ПХТ по схеме ABVD [9]

*Количество циклов ABVD зависит от ответа на лечение (оценка после 2–4 циклов). Рекомендуется суммарно 6 циклов при достижении полной ремиссии (ПР) после 2 и/или 4 циклов [9]*

У пациентов с распространенными стадиями кЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения, ПЭТ/КТ-позитивных (4–5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов ABVD, рекомендовано усиление терапии - BEACOPP-эскалированный (4–6 циклов) или BEACOPP-14 – 6 циклов [10,11]

Пациентам, получающим терапию режимами BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 необходимо назначение Г-КСФ для обеспечения возможности проведения последующего курса терапии в требуемые сроки [10]

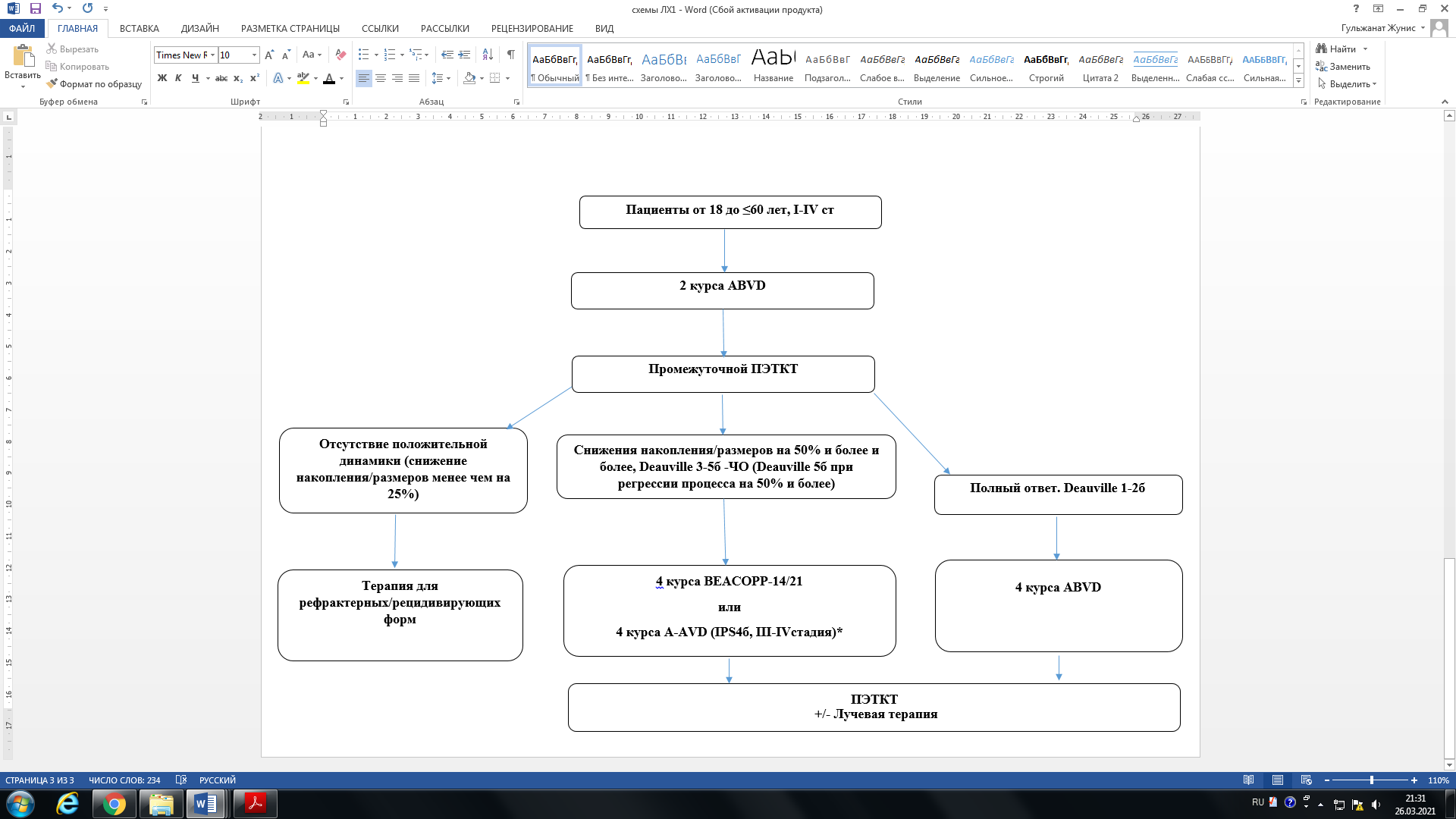
*\*введение Г-КСФ начинается на 9-е сутки (через 1 сут после введения винкристина) независимо от количества лейкоцитов и продолжается до восстановления уровня нейтрофилов более 1*×*109/л и тромбоцитов более 100*×*109/л, но только в том случае, если пик падения уже пройден.*

Пациентам с кЛХ, подтвержденной иммуногистохимически (CD30+), которым показано, но невозможно проведение или продолжение интенсивных программ ХТ 1-й линии, или имеющим высокий риск развития пульмонита при применении блеомицина, в качестве варианта терапии 1-й линии может быть рекомендована комбинация Брентуксимаб ведотина с ХТ по схеме AVD – режим BV-AVD [11].

Пациентам с кЛХ, получающим в качестве 1-й линии терапии режим BV-AVD, рекомендована первичная профилактика нейтропении Г-КСФ, начиная с 1-го цикла ХТ [12,13].

*\*профилактику нейтропении следует начинать не позднее 5-го дня после каждого введения химиопрепаратов по схеме BV+AVD, начиная с 1-го*

**Алгоритм терапии классической Лимфомы Ходжкина впервые выявленной. Рисунок 1.**

****

**Лучевая терапия (ЛТ)**

ЛТ во всех программах лечения ЛХ должна быть начата в сроки от 2 до 4 нед после окончания ХТ, но не позднее 6-й недели.

**Дозы лучевая терапия при ЛХ у взрослых [6]**

* **В рамках комбинированной терапии**
* Не объемное заболевание (non-bulky disease) (I-II стадия): 20-30 Гр (при лечении ABVD); 1,5-2,0 Гр на фракцию
* Не объемное заболевание (non-bulky disease) (IВ-IIВ стадия): 30 Гр; 1,5-2,0 Гр на фракцию
* Объемное заболевание (bulky disease) (вне стадии): 30-36 Гр; 1,5-2,0 Гр на фракцию
* Частичный ответ после лечения химиотерапией: 36-45 Гр
* **ЛТ в монорежиме – обычно не применяется, только при ЛХ с лимфоидным преобладанием**
* Вовлеченные участки: 30-36 Гр (30 Гр в основном используется при ЛХ с лимфоидным преобладанием); 1,5-2,0 Гр на фракцию
* Невовлеченные участки: 25-30 Гр; 1,5-2,0 Гр на фракцию. ЛТ для ЛХ с лимфоидным преобладанием в том числе клинически значимых изначально непораженных узлов.
* **Паллиативная ЛТ: 4-30 Гр.**

**Тактика лечения при прогрессии и рецидивах лимфомы Ходжкина**

Пациентам до 60 лет в хорошем соматическом статусе ( отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний) с рефрактерным течением заболевания (не достигнута ЧР после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), в первом позднем рецидиве или во втором позднем рецидиве, не получавшим в первом рецидиве высокодозной ХТ (ВДХТ) с аутоТГСК, рекомендуется проведение ХТ по любой из схем терапии 2-й линии c перспективой высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [14, 15, 16]

Пациентам c иммуногистохимически доказанной кЛХ, которым выполнена аутоТГСК, имеющим высокий риск рецидива или прогрессирования заболевания, восстановленных после ауто-ТГСК рекомендуется проведение консолидирующей терапии Брентуксимабом ведотином с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь [17]

*\*консолидирующую терапию рекомендовано проводить в объеме 16 циклов (введений), с контрольным обследованием каждые 4 введения*

***Критерии высокого риска рецидива/прогрессии после аутоТГСК:***

* резистентность к 1-й линии терапии
* рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 мес после окончания 1-й линии терапии
* наличие экстранодального поражения при рецидиве до аутоТГСК

Пациентам c кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, а также не-кандидатам на аутоТГСК, рецидивировавшим после 2 или более линий предшествующей терапии, рекомендуетсяпроведение терапии Брентуксимабом ведотином в монорежиме [18].

*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.*

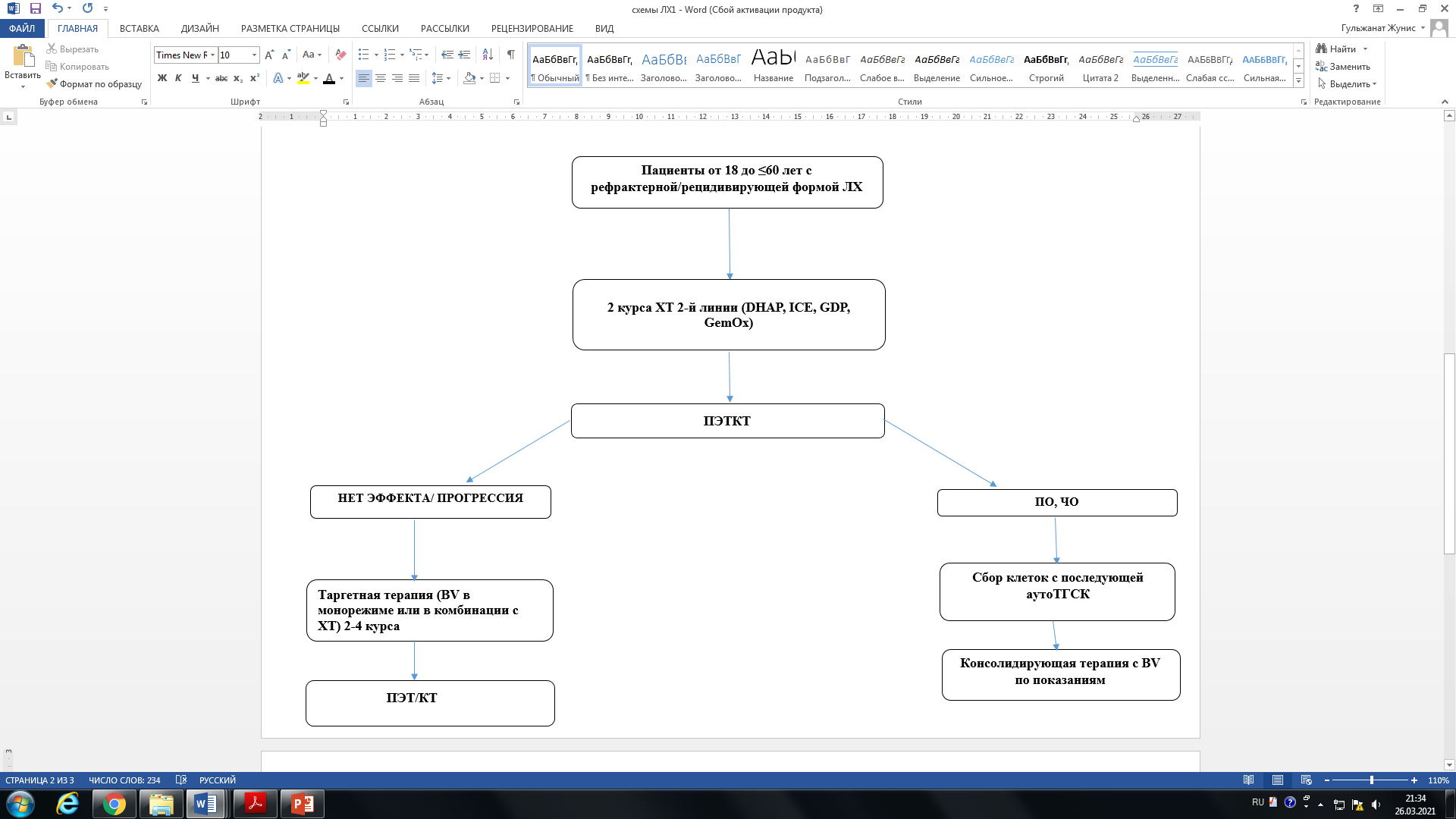
Пациентам c кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК и брентуксимаба ведотина в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии ниволумабом [19].

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

Пациентам c кЛХ с рецидивом или рефрактерностьюпосле 3 и более линий системной терапии в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии пембролизумабом [20].

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

**Алгоритм терапии рефрактерной/рецидивирующей классической Лимфомы Ходжкина Рисунок 2.**

****

**ЛХ и беременность**

Клинический диагноз устанавливается на основании стандартных гистологических и иммуногистохимических критериев диагностики ЛХ [2]. Стадию заболевания определяют в соответствии с общепринятой классификацией Ann Arbor [3].

Особенностью стадирования в период беременности является применение нерентгенологических методов визуализации - УЗИ периферических лимфатических узлов, брюшной полости и малого таза, средостения. При наличии показаний (синдром сдавления верхней полой вены, признаки компрессии воздухоносных путей, пищевода) выполняется МРТ [21]. В послеродовом периоде стадирование заболевания осуществляется в полном объеме по стандартному протоколу обследования при лимфомах с использованием КТ грудной клетки и брюшной полости, билатеральной трепанобиопсии.

Ведение ЛХ во время беременности определяется сроком беременности, стадией и течением заболевания [22]

Сочетание беременности с ЛХ в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности [3]

**I триместр беременности**

У пациенток с ранней стадией ЛХ с небольшой опухолевой массой, отсутствием В-симптомов, желающих сохранить беременность, возможно наблюдение при контроле с интервалом в 2—4 недели.

У пациенток с продвинутыми стадиями заболевания, выраженными В-симптомами, наличием осложнений от сдавления или прорастания опухолью органов и тканей, т. е. при жизненно необходимом незамедлительном начале ПХТ, рекомендуется прерывание беременности. [22]

**II, IlI триместры беременности**

Решение принимается на основании первичного обследования и динамического контроля 1 раз в 3 недели.

При благоприятной клинической ситуации в процессе наблюдения за больной возможна отсрочка начала лечения до послеродового периода. При наличии или возникновении экстренных показаний к началу терапии возможно проведение ПХТ по программам АВVD без существенных нежелательных эффектов для плода [23].

Показаниями к срочному началу лечения являются быстрый рост опухоли, выраженные В-симптомы, наличие или появление таких тяжелых осложнений, как синдром сдавления верхней полой вены, плеврит, перикардит.

Программа терапии и число курсов определяются индивидуально в каждой ситуации, с учетом срока беременности и срока до предстоящих родов, объема опухолевого поражения, наличия симптомов интоксикации и осложнений, а также соматического статуса пациентки. Применение Г-КСФ во время лечения не рекомендуется. [22]

ПХТ необходимо завершить за 3 недели до планируемых родов, чтобы роды не совпали с периодом миелотоксической цитопении у матери и плода. С учетом последующего лечения необходим отказ от лактации [3,22]

**Тактика лечения в послеродовом периоде**

В послеродовой период возобновление или начало ПХТ рекомендуется через 3—4 недели после выполнения полноценного стадирования заболевания с применением лучевых методов диагностики. Программа терапии и число курсов определяются в соответствии с протоколом терапии классической лимфомы Ходжкина в зависимости от стадии заболевания, объема опухолевого поражения Консолидирующая лучевая терапия также проводится в соответствии с протоколом лечения классической ЛХ[22]

**Особенности ведения пациентов старше 60 лет с кЛХ**

кЛХ у пожилых пациентов ассоциируется с худшими исходами заболевания [24]. В этой популяции чаще встречаются B-симптомы, низкая работоспособность, смешано-клеточный гистологический подтип, EBV + подтип опухоли и сопутствующие соматические заболевания [25].

Стандартные режимы химиотерапии ассоциированы со снижением доз, токсичностью лечения, и смертностью связанной с лечением у пожилых пациентов[26,27]. Проспективные данные, оценивающие альтернативы стандартным методам лечения у пожилых пациентов ограничены. Выбор стандартной или альтернативной терапии первой линии для пожилых пациентов должен основываться на клинической оценке, с целью минимизации токсичности при максимальной эффективности.

ХТ на основе ABVD в первой линии является стандартом терапии пожилых пациентов с кЛХ, которые достаточно сохранны для ПХТ. Однако из-за соответствующей токсичности, вызванной блеомицином, наблюдаемой у пожилых людей, получающих более 2-х циклов ABVD, блеомицин следует отменить после 2-го цикла ХТ у этой группы пациентов [27-30]. CHOP-21 является хорошо переносимым и эффективным средством для лечения пожилых пациентов с лимфомой Ходжкина [31].

Проведение только ЛТ является опцией в лечении, когда системная химиотерапия не считается осуществимой или безопасной.

Перечисленные ниже схемы следует рассматривать у пожилых пациентов, чтобы уменьшить/ минимизировать токсичность

**Рекомендуемые курсы ХТ в первой линия для пациентов старше 60лет с кЛХ**

* ABVD 2 курса +/- AVD 2-4 курса +/- ЛТ
* CHOP до 6 курсов +/-ЛТ

**Рефрактерные/рецидивирующие формы кЛХ у пациентов старше 60лет**

Результаты лечения одинаково неудовлетворительны у пожилых пациентов с рецидивом или рефрактерным течением заболевания [32].

Нет единого мнения относительно оптимальной схемы химиотерапии для данной группы пациентов. Рекомендуетсяиндивидуальный выбор программы лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента [32].

Варианты паллиативной терапии включают:

* Бендамустин
* Брентуксимаб-ведотин
* ЛТ
* Ниволумаб
* Пембролизумаб

**Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП)** – это самостоятельная редкая лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом.

НЛХЛП отличается от кЛХ 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, богатую Т-лимфоцитами. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, так как есть вероятность трансформации

Ранее не получавшим лечение пациентам с НЛХЛП I–IIA стадии без массивного опухолевого поражения рекомендовано проведение ЛТ СОД 30 Гр и/или монотерапии ритуксимабом в режиме для ранних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом [33,34].

Ранее не получавшим лечение пациентам с НЛПЛХ I–II стадии с массивным опухолевым поражением и/или с симптомами интоксикации (В-симптомами) рекомендовано проведение ХТ по схеме ABVD в комбинации с ритуксимабом и ЛТ СОД 30 Гр [35].

Ранее не получавшим лечение пациентам с распространенными (III–IV) стадиями НЛПЛХ рекомендовано

применение режима R-CHOP [36].

Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением НЛПЛХ без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому рекомендована терапия рецидивов по схемам ХТ, аналогичным схемам для лечения рецидивов кЛХ, с добавлением Ритуксимаба и дальнейшем решением вопроса о возможности аутоТГСК [37,38].

**Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Алло-ТГСК)**

Пациенты, рецидивирующие после ауто-ТГСК, имеют плохой прогноз с 5-летней OВ менее 30%. Ранний рецидив, IV стадия заболевания, bulky disease, возраст ≥50 лет при неэффективности ауто-ТГСК являются предикторами плохого исхода [39]

Алло-ТГСК по-прежнему считается потенциально излечивающим вариантом терапии для пациентов с кЛХ, рецидивирующих или прогрессирующих после ауто-ТГСК. Согласно рекомендациям EBMT аллогенная (полностью совместимая) трансплантация ГСК является стандартом терапии при рецидиве ЛХ после аутоТГСК [39]

**5.2 Немедикаментозное лечение**

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

**Трансфузионная поддержка.**

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

**Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):**

* Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
* Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
* Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
* При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **** | **Возраст (лет)** | **** | **Триггерный уровень Hb (г/л)** |
| **** | <25 | **** | 35-45 |
| **** | 25-50 | **** | 40-50 |
| **** | 50-70 | **** | 55 |
| **** | >70 | **** | 60 |

**Концентрат тромбоцитов (УДД):**

* При снижении уровня тромбоцитов менее 10 х109/л или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
* Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводится при более высоком уровне – 20 х109/л;
* При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

**Свежезамороженная плазма (УДД):**

* Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
* Пациенты с МНО ≥2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

**5.3 Медикаментозное лечение**

**• Перечень основных лекарственных средств**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапевтическая группа** | **Международное непатентованное наименование ЛС** | **Способ применения** | **Уровень доказательности** |
| **Антинеопластические лекарственные средства** | Блеомицин | Внутривенное | А |
| Бендамустин | Внутривенное | С |
| Винбластин | Внутривенное | А |
| Винкристин | Внутривенное | А |
| Винорельбин | Внутривенное | А |
| Гемцитабин | Внутривенное | С |
| Доксорубицин | Внутривенное | А |
| Дакарбазин | Внутривенное | А |
| Даунорубицин | Внутривенное | С |
| Ифосфамид | Внутривенное | С |
| Карбоплатин | Внутривенное | С |
| Мелфалан | Внутривенное | С |
| Оксалиплатин | Внутривенное | С |
| Прокарбазин | Внутривенное | А |
| Циклофосфамид | Внутривенное | С |
| Цитарабин | Внутривенное | С |
| Этопозид | Внутривенное | С |
| Цисплатин | Внутривенное | С |
| **Таргетные препараты** | Ритуксимаб | Внутривенное | В |
| Брентуксимаб-ведотин | Внутривенное | А |
| Ниволумаб | Внутривенное | А |
| Пембролизумаб | Внутривенное | В |
| **Глюкокортикостероиды** | Преднизолон | Внутривенное | С |
| Метилпреднизолон | Внутривенное | С |
| Дексаметазон | Внутривенное | С |
| **Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов** | Ондансетрон | Внутривенное | - |
| Трамадол | Внутривенное | - |
| Аллопуринол | Внутривенное | - |
| Дексаметазон | Внутривенное | С |
| **Колониестимулирующий фактор** | Филграстим | Подкожно, внутривенно | - |

**• Перечень дополнительных лекарственных средств**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапевтическая группа** | **Международное непатентованное наименование ЛС** | **Способ применения** | **Уровень доказательности** |
| Антибактериальные средства | Пиперациллин тазобактам | Внутривенное введение | А |
| Офлоксацин | Внутривенное введение | С |
| Амикацин | Внутривенное введение | В |
| Цефоперазон сульбактам | Внутривенное введение | С |
| Ванкомицин | Внутривенное введение | А |
| Гентамицин | Внутривенное введение | - |
| Метронидазол | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Имипенем | Внутривенное введение | А |
| Колистиметат натрия | Внутривенное введение | А |
| Меропенем | Внутривенное введение | А |
| Линезолид | Внутривенное введение | А |
| Левофлоксацин | Внутривенное введение  Внутрь | - |
| Цефтазидим | Внутривенное введение | А |
| Цефепим | Внутривенное введение | С |
| Ципрофлоксацин | Внутривенное введение  Внутрь | С |
| Эртапенем | Внутривенное введение | В |
| Сульфаметоксазол  /триметоприм | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Противогрибковые лекарственные средства | Амфотерицин В | Внутривенное введение | С |
| Вориконазол | Внутривенное введение  Внутрь | В |
| Итраконазол | Внутрь | В |
| Каспофунгин | Внутривенное введение | В |
| Микофунгин | Внутривенное введение | В |
| Флуконазол | Внутривенное введение  Внутрь | С |
| Анидулафунгин | Внутривенное введение | В |
| Позаконазол | Внутрь | В |
| Противовирусные лекарственные средства | Ацикловир | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Ганцикловир | Внутривенное введение | С |
| Валганцикловир | Внутрь |  |
| Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови | Гепарин | Внутривенное  Подкожное  введение | С |
| Аминокапроновая кислота | Внутривенное введение | С |
| Губка гемостатическая | Местно | С |
| Надропарин | Подкожное введение | С |
| Эноксапарин | Подкожное введение | С |
| Антиингибиторный коагулянтный комплекс | Внутривенное введение | В |
| Другие лекарственные средства | Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин | Местное применение | D |
| Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM] | Внутривенное введение | А |
| Омепразол | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Фамотидин | Внутривенное введение | А |
| Амброксол | Внутрь |  |
| Амлодипин | Внутрь | В |
| Дротаверин | Внутривенное введение  Внутрь |  |
| Каптоприл | Внутрь | В |
| Лизиноприл | Внутрь | В |
| Лактулоза | Внутрь | В |
| Спиронолактон | Внутрь | В |
| Повидон – йод | Наружное применение | - |
| Тобрамицин | Внутривенное введение | - |
| Торасемид | Внутрь | - |
| Фолиевая кислота | Внутрь | - |
| Фуросемид | Внутривенное введение  Внутрь | А |
| Хлоргексидин | Наружное применение | - |

**5.4 Хирургическое вмешательство**

По индивидуальным показаниям

**5.5 Дальнейшее ведение** см.пункт 3.4

**5.6 Индикаторы эффективности лечения** см.пункт 3.5

**6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

**6.1 Список разработчиков протокола с указание квалификационных данных:**

Кемайкин В.М, к.м.н, врач-высшей квалификационной категории, руководитель центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр»

Жүніс Г.Қ врач-гематолог центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр»

Сарина С.Т врач-гематолог центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр»

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствуют**

**6.3 Рецензенты:**

**6.4 Указание условий пересмотра протокола:**

пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

* 1. **Список использованной литературы**

1. Алгоритм диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, том 2, Под ред. В.Г. Савченко.-М.: Практика, 2016, стр 41.

2. Lymph node pathology for clinicians / Michel R Nasr, Anamarija M. Perry, Pamela Skrabek Springer Nature Switzerland 2019., стр 159-167

3. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Т.Н. Моисеева., Современная онкология. 2020; 22 (2): 6–33.

4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;

5. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† D. A. Eichenauer1, B. M. P. Aleman2, M. Andreґ 3,4, M. Federico5, M. Hutchings6, T. Illidge7,8, A. Engert1 & M. Ladetto9, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\*Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080 Published online 23 May 2018

6. Richard T. Hoppe., et al. Hodgkin lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2021

**7.** Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Демина Е.А. и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27

8. Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. Clinical Medicine Insights: Oncology. SAGE Publications Ltd, 2017; 11.

9. 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

10. Barrington SF et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. Blood Am Soc Hematol 2016; 127 (12): 1531–8*.*

11. RATHL study: Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016;374(25):2419-2429.

12. Connors JM et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med 2018; 378 (4): 331–44.

13. ЕCHELON-1: Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage IIl or IV Hodgkin's lymphoma [published correction appears in N Engl J Med 2018 Mar 13378(9):878] N Engl J Med 2018;378(4):331-344

14. Алгоритм диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, том 2, Под ред. В.Г. Савченко.-М.: Практика, 2016, стр 52.

15. Fedele R et al. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. J Immunol Res 2015; 2015: 968212.

16. Nikolaenko L, Chen R, Herrera AF. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. Ther Adv Hematol 2017; 8 (10): 293–302.

17. Moskowitz CH et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood 2018; 132 (25): 2639–42.

18. Chen R et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2016; 128 (12): 1562–6.

19. Younes A et al. Nivolumab for classical Hodgkin’s lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, singlearm phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17 (9): 1283–94.

20. Chen R et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Blood. Am Soc Hematol 2019; 134 (14): 1144–53.

21. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. Curr Hematol Malig Rep 2013; 8 (3): 211–7.

22. Алгоритм диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, том 2, Под ред. В.Г. Савченко.-М.: Практика, 2016, стр 71-74

23. Pinnex C, Andraos TY, Milgrom S et al. the management of Lymphoma in the setting of pregnancy. Curr hematol malig rep 2017; 12:251

24. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens AM. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improvе outcomes. Hematol Oncol 2013,31 Suppl 1:69-75.

25. Evens AM, Sweetenham JV, Homing SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. Oncology (Wiliston Park) 2008;22:1369-1379

26. Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomуcin, adriamyсin, суclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood 2010;116:2026-2032.

27. Boll B, Gorgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. J Cin Oncol 2013;31:1522-1529.

28. Boll B, Goergen H, Behringer K et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood 2016; 127: 2189–2192.

29. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherару: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. Br J Hаematol 2015;170:179-184.

30. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2015;385:1418-1427.

31. Koistad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line theraрy for elderty patients with Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2007;48:570-576.

32. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. J Clin Oncol 2013;31:4431-4437.

33. Nogova 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; 16 (10): 1683–7.

34. Eichenauer DA et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group. Blood 2011; 118 (16): 4363–5.

35. Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2017; 176 (5): 831–3.

36. Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocytepredominant Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 130: 472–7.

37. Eichenauer DA et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group. Blood 2018; 132 (14): 1519–25.

38. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management. Hematology 2017; 2017 (1): 324–8.

39. Enric C., Carlo D., et al The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer open access., 2019

40. Meyer RM et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med 2012; 366 (5): 399–408.

41. Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. Clinical Medicine Insights: Oncology. SAGE Publications Ltd, 2017; 11.

42. 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.

43. Von Tresckow B et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin’s lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. J Clin Oncol 2012; 30 (9): 907–13.

44. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/ cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol 2002;13(10):1628-1635.

45. Abali H, Urin Y, Oksizoglu в, Budakoglu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAР (сytosine arabinoside-cisplatin- dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. Cancer Invest 2008;26(4):401-406.

46. Jeon SY et al. The effect of the dexamethasone, cytarabine, and cisplatin (Dhap) regimen stem cell mobilization and transplant outcomes of patients with non-hodgkin’s lymphoma who are candidates for up-front autologous stem cell transplantation. Korean J Intern Med 2018; 33 (6): 1169–81.

47. Мoskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high- dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Нodjkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood 2001;97(3):616-623.

48. Ramzi M, Rezvani A, Dehghani M. GDP versus ESHAP Regimen in Relapsed and/or Refractory Hodgkin lymphoma: A Comparison Study. Int J Hematol Stem Cell Res 2015; 9 (1): 10–4

49. Younes A, Goрal АK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II stucy of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphorna. J Clin Oncol 2012;30:2183-2189

50. О’Connor ОА, Lue JK, Sawas A. et al, Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2018;19: 257-266

51. Long GV et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. Ann Oncol 2018; 29 (11): 2208–13.

52. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372:311-319.

53. Timmerman J, Armand P, Lesokhin AM, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies and classical Hodgkin lymphoma: Updated results of a phase 1 study (CA 209-039) Hematol Oncol 2015;33

54. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017;35(19):2125-2132.

55. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). Journal of Clinical Oncology 2020; 38:8005-8005.

**Основные схемы химиотерапии**

**ABVD [40-42]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Доксорубицин** | 25 мг/м2 | 1 и 15 | в/в |
| **Блеомицин** | 10 мг/м2 | 1 и 15 | в/в |
| **Винбластин** | 6 мг/м2 | 1 и 15 | в/в, (суммарно не более 10 мг) |
| **Дакарбазин** | 375 мг/м2 | 1 и 15 | в/в |
| Курс повторяют каждые 28 сут. | | | |

\*при НЛХЛП Ритуксимаб 375мг/м2 при в День 0 или 1

**Escalated BEACOPP [41,43]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Этопозид** | 200 мг/м2 | 1-3 | в/в |
| **Доксорубицин** | 35 мг/м2 | 1 | в/в |
| **Циклофосфамид** | 1250 мг/м2 | 1 | в/в |
| **Винкристин** | 1,4 мг/м2 | 8 | в/в (суммарно не более 2 мг) |
| **Блеомицин** | 10 мг/м2 | 8 | в/в |
| **Прокарбазин** | 100 мг/м2 | 1-7 | внутрь, (возможна замена на в/в дакарбазин 375 мг/м2 в 1-й день) |
| **Преднизолон** | 40 мг/м2 | 1-14 | внутрь |
| **G-КСФ** | 5 мкг/кг/сут | С 8 по 12 или до восстановления показателей лейкоцитов | подкожно |
| Курсы повторяют на 22 сут. | | | |

**BEACOPP-14 [41,43]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Этопозид** | 100 мг/м2 | 1-3 | в/в |
| **Доксорубицин** | 25 мг/м2 | 1 | в/в |
| **Циклофосфамид** | 650 мг/м2 | 1 | в/в |
| **Винкристин** | 1,4 мг/м2 | 8 | в/в (суммарно не более 2 мг) |
| **Блеомицин** | 10 мг/м2 | 8 | в/в |
| **Прокарбазин** | 100 мг/м2 | 1-7 | внутрь, (возможна замена на в/в дакарбазин 375 мг/м2 в 1-й день) |
| **Преднизолон** | 40 мг/м2 | 1-7 | Внутрь. Отмена преднизолона в один день на 8й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня). |
| **G-КСФ** | 5 мкг/кг/сут | С 9 по 13 или до восстановления показателей лейкоцитов | Подкожно, 1 раз в сутки |
| Курсы повторяют каждые 14 сут. | | | |

**BV-AVD [12]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Брентуксимаб ведотин** | 1,2мг/кг | 1, 15 | Внутривенно  инфузия 30 мин через 1 ч после завершения введения AVD |
| **Доксорубицин** | 25мг/м2 | 1, 15 | Внутривенно капельно или струйно |
| **Винбластин** | 6 мг/м2  (не более 10 мг) | Внутривенно, за 5-10 мин | 1, 15 |
| **Дакарбазин** | 375 мг/м2 | Внутривенно капельно | 1, 15 |
| Лечение возобновляется на 29-й день. Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 л в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 300 мг/сут и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м2 при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями. Первичная профилактика Г-КСФ рекомендована всем пациентам независимо от их возраста, начиная в первые 4 дня после введения химиопрепаратов, но не позднее 5-го дня | | | |

**DHAP [44-46]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Дексаметазон** | 40 мг | 1-4 | в/в или внутрь |
| **Цисплатин** | 100 мг/м2/сут | 1 | в/в капельно, 24-часовая инфузия |
| **Цитарабин** | 2000 мг/м2 | 2 | в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день |
| Курсы повторяют каждые 21-28сут. | | | |

**ICE [47]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Этопозид** | 100 мг/м2 | 1-3 | в/в, капельно |
| **Ифосфамид** | 5000 мг/м2 | 2 | в/в, 24-часовая инфузия + урометиксан в аналогичной дозе |
| **Карбоплатин** | 400 мг/м2 | 2 | в/в капельно |
| Курс возобновляется на 22 сут. | | | |

# **GDP [48]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Цисплатин** | 100 мг/м2 | 1 | в/в, капельно |
| **Гемцитабин** | 1000 мг/м2 | 1,8 | в/в, капельно |
| **Дексаметазон** | 40 мг | 1-4 | внутрь |
| Курс возобновляется на 22й сут | | | |

**Монотерапия Брентуксимаб-ведотином [18, 49 ]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Брентуксимаб ведотин** | 1,8мг/кг | 1 | в/в, капельно, в течение 30 минут. Вводить обязательно сразу после разведения |
| Курс повторяется на 22 сут. | | | |

**Брентуксимаб-ведотин+Бендамустин [50]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Название препарата | Расчетная доза | Дни введения | Примечания |
| Брентуксимаб ведотин | 1,8мг/кг | 1 | в/в, капельно, в течение 30 минут. Вводить обязательно сразу после разведения |
| Бендамустин | 100 мг/м2 | 2,3 | в/в, в течение 30 минут |
| Курс повторяется на 22 сут. | | | |

**Монотерапия Ниволумабом [19, 51-53]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Монотерапия ниволумабом** | | | |
| Препарат | Стандартная доза | Путь введения | Дни введения |
| **Ниволумаб** | 3 мг/кг или 240мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела | Внутривенно  В течение 60 мин | 1 |
| Лечение возобновляется на 15-й день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29-й день (для дозы 480 мг) | | | |

**Монотерапия Пембролизумабом [20, 54-55]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Монотерапия пембролизумабом** | | | |
| Препарат | Стандартная доза | Путь введения | Дни введения |
| **Пембролизумаб** | 200мг | Внутривенно  В течение 30 мин | 1 |
| Лечение возобновляется на 22-й день | | | |

**R-CHOP [36]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **Расчетная доза** | **Дни введения** | **Примечания** |
| **Ритуксимаб** | 375 мг/м2/сут | 0 или 1 | в/в, капельно |
| **Доксорубицин** | 50 мг/м2/сут | 1 | в/в, капельно |
| **Циклофосфамид** | 750 мг/м2/сут | 1 | в/в, капельно |
| **Винкристин** | 1,4 мг/м2/сут | 1 | в/в (суммарно не более 2 мг) |
| **Преднизолон** | 100 мг | 1-5 | внутрь |
| Курс возобновляется на 22 день. | | | |

Приложение 1

**Индекс Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ**

Общее состояние онкологического больного рекомендовано оценивать по индексу Карновского (0-100%) или Шкале ECOG-ВОЗ (0-4 балла).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Индекс Карновского** | **Активность,%** | **Шкала ECOG-ВОЗ** | **Балл** |
| Состояние нормальное жалоб нет | 100 | Нормальная активность | 0 |
| Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания | 90 | Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию | 1 |
| Нормальная активность с усилием | 80 |
| Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе | 70 | Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе | 2 |
| Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей | 60 |
| Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании | 50 | Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени | 3 |
| Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской | 40 |
| Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит | 30 | Не способен обслуживать себя, прикован к постели | 4 |
| Тяжелый больной. Необходимы активное лечение и госпитализация | 20 |
| Умирающий | 10 |

Приложение 2

**Классификация лимфом. ВОЗ 2016 год.**

**В- клеточные опухоли:**

* Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов;
* Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;
* В-пролимфоцитарный лейкоз;
* Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны;
* Волосатоклеточный лейкоз;
* Лимфома/ лейкоз селезенки, неклассифицируемый:

- Диффузная мелкоклеточная В- клеточная лимфома красной пульпы

селезенки;

- Волосатоклеточный лейкоз- подобный вариан.

* Лимфоплазмоцитарная лимфома

- Макроглобулинемия Вальденстрема

* Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgM:

- Болезнь α- тяжелых цепей;

- Болезнь γ- тяжелых цепей;

- Болезнь μ- тяжелых цепей.

* Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgG/A:

- Плазмоклеточная миелома;

- Солитарная плазмоцитома кости;

- Экстрамедуллярная миелома;

- Болезнь накопления моноклональных иммуноглобулинов.

* Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT- лимфом);
* Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны;
* Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, педиатрический вариант;
* Фолликулярная лимфома:

- In situ фолликулярная неоплазия;

- Фолликулярная лимфома дуоденального типа.

* Фолликулярная лимфома, педиатрический вариант;
* Крупноклеточная В- клеточная лимфома с IRF4;
* Первичная кожная центрофолликулярная лимфома;
* Лимфома из клеток мантии:

- In situ неоплазия из клеток мантии;

* Диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома, NOS:

- GCB-тип(анг. germinal center B-cell-like);

- ABC-тип (англ. activated B-cell-like).

* В-клеточная лимфома, богатая T-клетками/гистиоцитами;
* Первичная ДВККЛ центральной нервной сиситемы (ЦНС);
* Первичная кожная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома с поражением нижних конечностей;
* EBV1+ DLBCL, NOS;
* EBV1+, кожно-слизистая язва;
* ДВККЛ, связанная с хроническим воспаленнием;
* Лимфоматоидный гранулематоз;
* Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В- клеточная лимфома;
* Внутрисосудистая крупноклеточная В- клеточная лимфома;
* ALK + крупноклеточная В- клеточная лимфома;
* Плазмобластная лимфома;
* Первичная экссудативная лимфома;
* HHV81 DLBCL, NOS\*;
* Лимфома Беркитта;
* Беркитоподобная лимфома с абберацией 11q;
* В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с мутациями MYC и BCL2 и /или BCL6;
* В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, NOS;
* В- клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина;

**Т/ NK- клеточные опухоли:**

* Т- клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
* Т- клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз;
* Хроническое лимфопролиферативное NK- клеточное заболевание;
* Агрессивный NK- клеточный лейкоз;
* Системная EBV Т-клеточная лимфома у детей;
* Гидроаоспенновидно- подобнаялимфома;
* Т- клеточная лимфома/ лейкоз взрослых;
* Экстранодальная NK/ T- клеточная лимфома, назальный тип;
* Ассоциированная с энтеропатией Т- клеточная лимфома;
* Мономорфная эпителиотропная кишечная Т-лимфома;
* Индолетние Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания ЖКТ;
* Гепатоспленическая Т- клеточная лимфома;
* Подкожная панникулит- подобная Т- клеточная лимфома;
* Грибовидный микоз;
* Синдром Сезари;
* Первичные кожные CD30- позитивные Т- клеточные лимфомы;
* Лимфоматоидный папуллез;
* Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;
* Первичная кожная γδ Т- клеточная лимфома;
* Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т- клеточная лимфома;
* Первичная кожная CD8+ Т- клеточная лимфома
* Первичная кожная периферическая CD8+ Т- клеточная лимфома
* Первичная кожная CD4+ мелко/ среднеклеточная Т- клеточная лимфома;
* Периферическая Т- клеточная лимфома, неуточненная;
* Ангиоиммунобластная Т- клеточная лимфома;
* Фолликулярная Т-клеточная лимфома;
* Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с фенотипом TFH;
* Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- позитивная;
* Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- негативная;
* Грудной имплантат-ассоциированной анапластическая крупно-клеточная лимфома;

**Лимфома Ходжкина:**

* Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина;
* Классическая лимфома Ходжкина;
* Лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз;
* Лимфома Ходжкина, вариант, богатый лимфоцитами;
* Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант;
* Лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным истощением.

**Пострансплантационные лимфопролиферативные заболевания (PTLD):**

* Плазматическая гиперплазия (PTLD);
* Инфекционный мононуклеоз (PTLD);
* Багровая фолликулярная гиперплазия;
* Полиморфная PTLD;
* Мономорфная PTLD (B- и T-/NK-клеточные типы)
* Классическая лимфома Ходжкина (PTLD).

**Новообразования гистиоцитарных и дендритных клеток:**

* Гистиоцитарная саркома;
* Гистиоцитоз из клеток Лангергаса;
* Саркома из клеток Лангергаса;
* Неопределенный опухоль дендритных клеток;
* Саркома из дендритных клеток;
* Саркома фолликулярных дендритных клеток;
* Опухоль из ретикулярных фибробластических клеток;
* Рассеянная юношеская ксантогранулома
* Болезнь Эрдгейма-Честер

Приложение 3

**Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold**

|  |  |
| --- | --- |
| Стадия I | * Поражение одной лимфатической зоны или структуры\* * Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента |
| Стадия II | * Поражение двух или более\*\* лимфатических зон по одну сторону диафрагмы * Локализованное в пределах одного сегмента поражение 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 диафрагмы\*\*\* * 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 | |
| А | * Отсутствие признаков В-стадии |
| В\*\*\*\* | Один или более из следующих симптомов:   * Лихорадка выше 38°С не менее трех дней подряд без признаков воспаления * Ночные профузные поты * Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев |
| E | * Локализованное экстранодальное поражение (при I-IIIстадиях) |
| S | * Поражение селезенки (при I-IIIстадиях) |
| Х | * Массивное (bulky) опухолевое поражение –очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс\*\*\*\*\* более 1/3 |

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

\*\* При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (например, стадия II4)

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

\*\*\*\* Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации

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

Приложение 4

**Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ**

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ (можно провести одновременно или по отдельности).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ответ** | **Локализация (Вовлечение органов и систем)** | **ПЭТ КТ (метаболический ответ)** | **КТ (радиологический ответ)d** |  |
|  | Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения | 1,2 или 3\* балла по шкале Deauville, с/без остаточной массой | Все критерии из перечисленных: |  |
|  | Лимфатические узлы / нодальные массы должны регрессировать к ≤1.5 см  Без экстралимфатического поражения |  |
|  |  |
|  |  |
| **Полный ответ** | Не измеряемые очаги | Не применяется | Отсутствуют |  |
|  |  |  |  |  |
| Увеличение в размерах внутренних органов | Не применяется | Уменьшение до нормальных размеров |  |
|  |  |
|  | Новые очаги | Не обнаружено | Не обнаружено |  |
|  | Костный мозг | Нет данных за накопление фтордезоксиглюкозы в мозге | Нормальная по морфологии; при сомнительном результате - проточная цитометрии и негативная ИГХ |  |
|  |  |
|  |  |
|  | Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения | 4 или 5 баллов по шкале Deauville с меньшим накоплением FDG по сравнению результатом в дебюте. Нет новых очагов поражения или прогрессирования.  В промежуточном рестадировании эти данные свидетельствуют об ответе заболевания на лечение.  В конце лечения эти результаты могут свидетельствовать об остаточной болезни. | Все критерии из перечисленных:  -уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений на ≥ 50%;  -когда степень поражения невозможно оценить на КТ из-за малых размеров (ориентировочный размер 5х5 мм);  -полное отсутствие поражения, 0х0 мм;  -для узлов >5 мм х 5 мм, но меньше, чем в норме, (рекомендовано использование фактического измерения для расчета); |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |
| **Частичный ответ** | Неизмеряемые очаги | Не применяется | Отсутствуют / нормальные, регресиированные, но нет увеличения |  |
|  |  |
|  |  |  |  |  |
| Увеличение в размерах внутренних органов | Не применяется | Уменьшение размеров селезенки на 50% в длину (но не достигших размеров нормы) |  |
|  |  |  |
|  |  |  |  |
|  | Новые очаги | Не обнаружены | Не обнаружены |  |
|  | Костный мозг | Остаточное поглощение FDG выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем (диффузное поглощение сочетается с реактивными изменениями после проведенной химиотерапии). Если имеются стойкие очаговые изменения в костном мозге на фоне ответа, рассмотреть дальнейшую оценку ответа с биопсией, или интервал сканирования. | Не применяется |  |
|  |  |
|  |  |

a3 балла по шкале Deauville у многих пациентов указывает на хороший прогноз при стандартной терапии, особенно при промежуточном рестадировании. Однако, в испытаниях с участием ПЭТ, где исследовались деэскалация доз химиопрепаратов, ответ 3 балла по шкале Deauville расценивался как неадекватный ответ (чтобы избежать недостаточного лечения).

**Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ**

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ (можно провести одновременно или по отдельности).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ответ** | **Локализация (Вовлечение органов и систем)** | **ПЭТ КТ (метаболический ответ)** | **КТ (радиологический ответ)d** |  |
| **Нет ответа или стабилизация заболевания** | Целевые узлы и узловые массы  Экстралимфатические поражения | Результат 4 или 5bбаллов без каких-либо существенных изменений в поглощении FDG от исходного уровня в промежуточном исследовании или в конце лечения. Нет новых очагов или нет признаков прогрессирования | Уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений менее чем 50%; нет критериев соответствующих прогрессии заболевания |  |
|  |  |
|  |  |
| Неизмеряемые очаги | Не применяется | Нет никакого увеличения |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |  |
| Увеличение в размерах внутренних органов | Не применяется | Нет никакого увеличения |  |
|  |  |
|  | Новые очаги | Не обнаружены | Не обнаружены |  |
|  | Костный мозг | Нет изменении по сравнению со значениями в дебюте. | Не применяется |  |
|  | Целевые узлы и узловые массы  Экстралимфатические поражения | Результат 4 или 5bбаллов по шкале Deauville с увеличением интенсивности поглощения от первоначальных значении и / или  Новые FDG-накапливаемые фокусы в промежуточном исследовании или в конце лечения. | Требуется по крайней мере одно из перечисленных:  PPD прогрессия:  Отдельный узел / поражения должно быть ненормальным с:  LDi>1.5 см и  Увеличение на> 50% по сравнению с PPD минимального  Увеличение LDi или SDi от минимального  0,5 см для поражений <2 см   1. см для поражений >2 см   Спленомегалия: Селезеночная длина должна  увеличится на> 50% от первоначальных значении. Если это не первичная cпленомегалия,то длина должна  увеличиться, по крайней мере, 2 см от первоначальных значений.  Новая или рецидивирующая спленомегалия |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| **Прогрессирование заболевания** |  |
|  |  |  |
|  | Неизмеряемые очаги | Не обнаружены | Новые очаги или явное прогрессирование первично существующих не измеряемых очагов |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | Новые очаги | Новые FDG -накапливаемые фокусы в соответствии с лимфомой, а не другой этиологии (например, инфекция, воспаление). Если есть неопределенность в отношении этиологии новых очагов, то необходима биопсия или  пересмотреть интервал сканирования. | Дальнейший рост первичных очагов  Новый узел> 1,5 см в любой оси  Новое экстранодальное порвжение размером > 1,0 см в любой оси; если <1,0 смлюбая ось, то его этиология должно быть точно отнесена к лимфоме.  Оцениваемое заболевание любого размера однозначно  относящаяся к лимфоме. |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |
|  |  |
|  |  |  |  |
|  | Костный мозг | Новые или рецидивирующие, FDG -накапливаемые фокусы | Новые или рецидивирующие очаги |  |
|  |  |

SPD - сумма произведения перпендикулярных диаметров для множественных повреждений

LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения

SDi - короткая ось перпендикулярна к LDI

PPD - крест произведение LDI и перпендикулярного диаметра

Приложение 5

**Оценка эффективности проведенной терапии по шкале Deauville**



Приложение 6

**Клинические и технические требования к лучевой терапии**

**Клинические требования**

Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 2-4 недели (но не более 6 недель).

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

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ.

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

**Технические требования**

Для проведения лучевой терапии можно использовать гамма-излучение Со60, фотонное излучение энергией 6 МЭВ и 18 МЭВ (18 МЭВ используется в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях передне-задних размеров). Электронное излучение различных энергий может  использоваться для лечения поверхностно расположенных  лимфатических узлов.

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

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

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

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

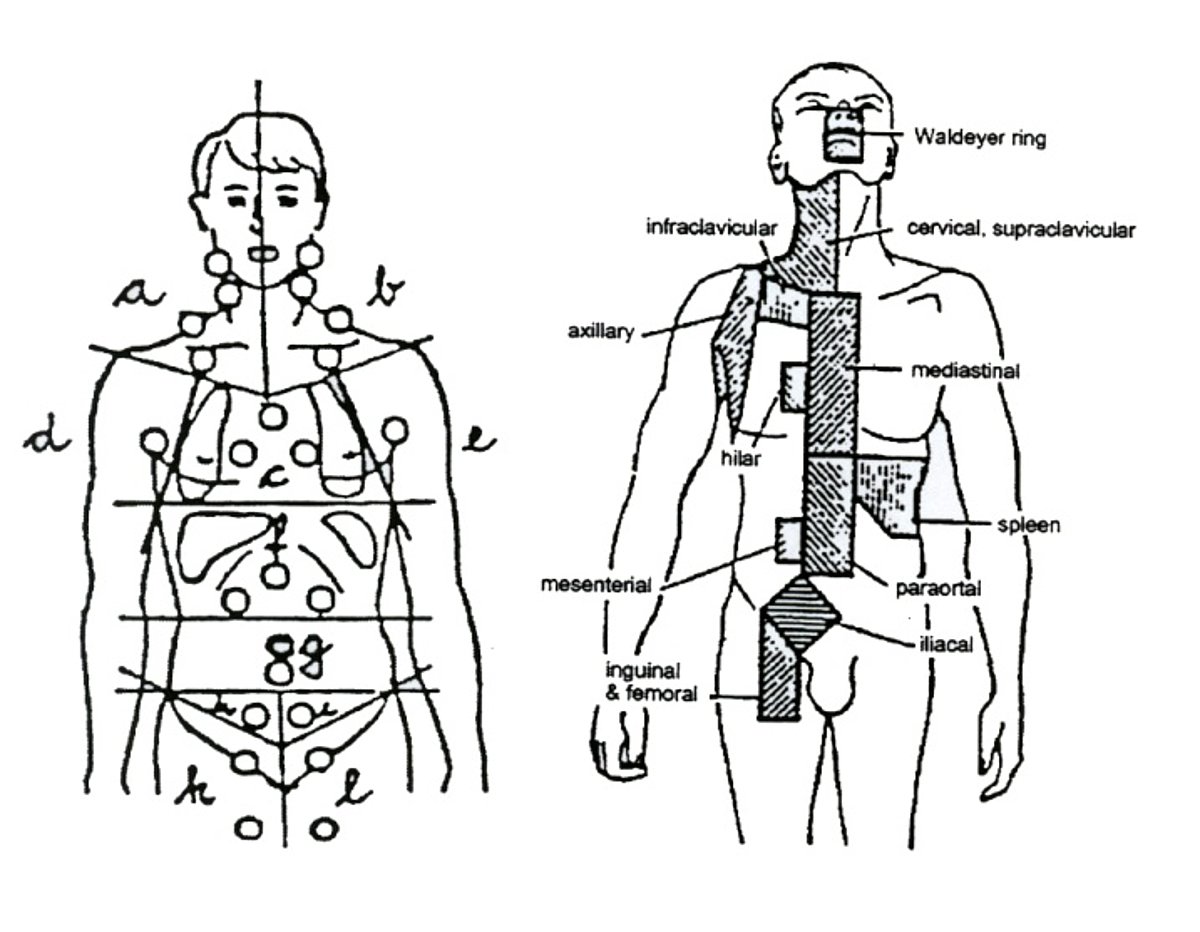
При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

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

**Объёмы облучения**

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

**Рисунок 1. Области и зоны поражения при лимфомах**

Приложение 7

**Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений**

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов, которые получают талидомид или леналидомид

|  |  |
| --- | --- |
| **Факторы риска** | **Рекомендуемые действия** |
| Индивидуальные факторы риска   * Ожирение (ИМТ более 30 кг/м2); * Предшествующие тромботические события; * Центральный венозный катетер или искусственный водитель ритма; * Ассоциированные заболевания и состояния: заболевания ССС, хроническая болезнь почек, диабет, острые инфекции, иммобилизация; * Хирургические вмешательства: общая хирургия, травма, любая анестезия; * Использование эритропоэтина; * Тромбофилии. | * Нет факторов риска или один фактор риска (индивидуальный или связанный с лимфопролиферативным заболеванием): ацетилсалициловая кислота 80-325 мг 1 раз в сутки; * 2 и более индивидуальных или связанных с лимфопролиферативным заболеванием факторов риска:   - Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки);  ИЛИ  - Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3) |
| Факторы риска связанные с лимфопролиферативным заболеванием:   * Само наличие лимфомы, миеломы в особенности при большой инициальной опухолевой массе; * Повышенная вязкость крови. |
| Факторы, связанные с лечением:  Сочетание талидомида или леналидомида с:   * Высокими дозами дексаметазона (более 480 мг в месяц); * Доксорубицином; * Полихимиотерапией. | * Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки);   ИЛИ   * Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3). |

**Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией тромбоэмболических осложнений KhoranaА.А. и соавт.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Характеристики пациента** | | **Баллы** |
| Верифицированная лимфома | | 1 |
| Количество тромбцитов до начала химотерапии 350 тыс/мкл и выше | | 1 |
| Уровень гемоглобина ниже 100 г/л или использование эритропоэтинов | | 1 |
| Уровень лейкоцитов до начала химиотерапии выше 11 тыс/мкл | | 1 |
| ИМТ выше 35 кг/м2 | | 1 |
| Общее количество баллов | Категория риска | Риск симптомной тромбоэмболии |
| 0 | Низкий | 0,8-3% |
| 1, 2 | Промежуточный | 1,8-8,4% |
| 3 и более | Высокий | 7,1-41% |

**Рекомендации American Society of Clinical Oncology по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у онкологических больных\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Цель | Препарат | Схема1 |
| *Профилактика* | | |
| Госпитализированные онкологи- ческие больные хирургического или терапевтического профиля3 | Нефракционированный гепарин | 5000 ЕД каждые 8 ч2 |
|  | Далтепарин | 5000 МЕ/сут |
|  | Эноксапарин | 40 мг/сут |
|  | Фондапаринукс4 | 2,5 мг/сут |
| *Лечение ТВ и ТЭЛА* | | |
| Начальное5 | Далтепарин4 | 100 МЕ/кг каждые 12 ч |
|  |  | 200 МЕ/кг/сут7 |
|  | Эноксапарин6 | 1 мг/кг каждые 12 ч |
|  |  | 1,5 мг/кг/сут6 |
|  | Гепарин | 80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ\*\*) |
|  | Фондапаринукс6 | < 50 кг — 5 мг/сут |
|  |  | 50–100 кг — 7,5 мг/сут |
|  |  | > 100 кг —10 мг/сут |
|  | Тинзапарин | 175 МЕ/кг/сут |
| Долгосрочное3 | Далтепарин | 200 МЕ/кг/сут в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг/сут |
|  | Варфарин | 5–10 мг/сут внутрь, дозу корректируют так, чтобы МНО составляло 2–3 |
| \*ПРИМЕЧАНИЯ. Общая длительность антикоагулянтной терапии зависит от особенностей случая. Больным с активным злокачественным процессом обычно требуется терапия продолжительностью не менее 6 мес.  Относительные противопоказания к назначению антикоагулянтов включают следующее:   * + - некупируемое кровотечение;     - острая стадия внутричерепного кровоизлияния;     - расслаивающая аневризма аорты или аневризма сосудов головного мозга;     - бактериальный эндокардит;     - перикардит;     - обострение язвы желудка или других отделов ЖКТ;     - тяжелая, злокачественная артериальная гипертензия или гипертензия без надлежащего лечения;     - тяжелая травма головы;     - беременность (варфарин);     - гепариновая тромбоцитопения (гепарин, нефракционированный и низкомолекулярный);     - введение эпидурального катетера.   Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.  1Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.  2Используется также введение 5000 МЕ каждые 12 ч, но этот режим, по-видимому, менее эффективен.  3Длительность равна сроку госпитализации или времени до перехода на амбулаторное лечение.  4FDA США не одобрило применение для этой цели.  5Минимальный срок 5–7 дней; переход на варфарин возможен, только если МНО находится в допустимых границах 2 дня подряд.  6Большую роль играет выведение почками. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат назначать нежелательно; если применение все-таки необходимо, следует ориентироваться на анти-Ха-активность.  7Как правило, используется АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающее контрольное значение. Лучший метод определения терапевтического диапазона АЧТВ, соответствующего уровню гепарина 0,3–0,7 МЕ/мл, — это хромогенное определение уровня фактора Xa. | | |

Приложение 8

**Синдром лизиса опухоли**

При разрушении опухолевых клеток образуется пять основных субстанций, которые выводятся исключительно почками: продукты распада пурина → ксантин, гипоксантин и мочевая кислота; калий; фосфат.

Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.

При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы. Растворимость ксантина и мочевой кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой, но щелочная среда напротив благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того при рh>7,5 может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.

Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов и/или креатинина, то мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.

Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза - 100-250 мл/м2/ час. Если этого удается добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

Если адекватного диуреза несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин) добиться не удается, должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиться в течение нескольких ближайших часов.

Тяжелый синдром острого лизиса опухоли часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), требующего массивной заместительной терапии свежезамороженной плазмой (не мене 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов и нередко – проведения плазмафереза.

**Профилактика синдрома лизиса опухоли**

1. Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 600 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.
2. Инфузионная терапия:

* Объем = 3000-5000 мл/м2/сутки.
* 5% раствор глюкозы ↔ 0,9% раствор NaCl = 1 : 1.
* Удельная плотность мочи < 1010.
* Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости − потери жидкости с дыханием.
* Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
* Интенсивность контроля за диурезом должна соответствовать ситуации и возрасту пациента.
* при недостаточном мочевыведении - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопротеинемии даже умеренной - альбумин, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
* Инициальная инфузия - без калия. Умеренная гипокалиемия - желательна.
* Защелачивание мочи: - NaHCO340 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м2/сутки параллельной инфузией).
* Регулирование необходимого объёма NaHCO3 соответственно pH мочи
* значение pH мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.

Лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови - Na+, K+, Cl−, Ca++, фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочевина, белок, альбумин.

Приложение 9

**Коррекция водно-электролитных нарушений**

|  |  |
| --- | --- |
| Гиперурекимия | * увеличить объем инфузии до 5000 мл/м2/сутки. * стабилизировать рH мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать pH мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина. |
| Гипекалиемия | при К+>6 ммоль/л:   * подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа; * как неотложное мероприятие: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Eд/кг, в качестве 30-минутной инфузии (это приводит только к перераспределению K+  внутри клетки, а через 2 - 4 часа распределение K+ возвращается к исходному. Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу). * при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + NaHCO3 - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.   при К>7 ммоль/л: срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма. |
| Гиперфосфатемия | (P++ >1,5 μmol/l или 3 мг/100 мл)   * увеличить объем инфузии до 5000 мл/м2/сутки. * pH мочи не должен быть более 7,0 * назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи). * при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальцемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии). * если фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) или фосфат кальция > 6,0 ммоль/л – срочно гемодиализ |
| Гипокальциемия | Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии:   * глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии); * контроль концентрации Mg++ При гипомагнезиемии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки). |
| Олиго-/анурия | Отделение мочи менее 50 мл/м2 в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м2 в час  «Обычное» определение < 5 мл/м2 в час к данной ситуации не применимо. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости.  Возможные причины:   * УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей; Инфильтрация почек. * лаборатория: K+, Ca++, мочевая кислота, фосфат. * моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция. * терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме K+> 6 mmol/L. |
| Показания к гемодиализу | * K+> 7 mmol/L или подъём > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики; * фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт CaxP> 6,0 ммоль/л * отделение мочи менее 50 мл/м2 в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м2 в час * двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей |