



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

# **Лимфома Ходжкина у взрослых**

МКБ 10: **C81**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 2 года)**

ID: **KP139**

URL

Профессиональные ассоциации

- **Национальное гематологическое общество Российское профессиональное общество онкогематологов**



# Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

# Ключевые слова

Лимфома Ходжкина,

болезнь Ходжкина,

лимфогранулематоз.

# Список сокращений

аутоТГСК – трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДВККЛ - диффузная В-крупноклеточная лимфома

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

МПИ – международный прогностический индекс

НЛХЛП - нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

ПР – полная ремиссия

ПЭТ- позитронно-эмиссионная томография

СОД – суммарная очаговая доза

ХТ – химиотерапия

# Термины и определения

**Доказательная медицина** – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов.

**Заболевание** – возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

**Инструментальная диагностика** – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

**Лабораторная диагностика** – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

**Уровень достоверности доказательств** – положение, истинность которого должна быть доказана аргументом, или опровергнута антитезисом.

**Хирургическое вмешательство** – инвазивная процедура, может использоваться в целях диагностики и\или как метод лечения заболевания.

**Терапия 1-й, 2-й и 3-й линии** – очередность схем лечения.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

Лимфома Ходжкина – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Традиционно выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

## 1.2 Эпидемиология

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 случая на 100 000 населения в год (3149 впервые диагностированных больных), 2,2 - в странах Европейского союза и 2,8 - в США. Смертность достигает 0,74 случаев на 100 000 населения в год в России и 0,7 – в Европейском союзе. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России преобладают женщины [1].

## 1.3 Кодирование по МКБ 10

**Лимфома Ходжкина (C81):**

C81.0 Лимфоидное преобладание

C81.1 Нодулярный склероз

C81.2 Смешанно-клеточный вариант

C81.3 Лимфоидное истощение

C81.7 Другие формы болезни Ходжкина

C81.9 Болезнь Ходжкина неуточненная

## 1.4 Стадирование, прогностические группы

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor. После завершения стадирования больной должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии [3, 4] (табл. 2). В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ) (табл. 3).

**Таблица 2. Прогностические группы для выбора терапии при лимфоме Ходжкина.**

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	GHSG	EORTC/GELA
Ранние благоприятный прогноз стадии, Ранние неблагоприятный прогноз стадии, Распространенные стадии	Стадии I-II, без факторов риска  Стадии I-II с факторами риска С или D, но без А и В факторов риска Стадии I-II с А и В факторами риска, Стадии III-IV	Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, с одним или более факторов риска  Стадии III-IV
<b>Факторы риска (ФР):</b>	А – массивное средостение* В – стадия E С – ускорение СОЭ** D – $\geq 3$ областей лимфатических коллекторов	А – массивное средостение* В – возраст $\geq 50$ лет С – ускорение СОЭ** D – $\geq 4$ областей лимфатических коллекторов
GHSG – German Hodgkin’s Lymphoma Study Group – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина EORTC/GELA – European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adult – Европейская организация по изучению и лечению рака/ Группа по изучению лимфом у взрослых *Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки **СОЭ>30 мм/час при стадии В и СОЭ>50мм/час при стадии А по Панченкову (>35 или >65 по Вестергрену)		

**Таблица 3. Международный прогностический индекс.**

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1)
Альбумин < 40 г/л Гемоглобин < 10,5 г/дл Мужской пол Возраст $\geq 45$ лет Стадия IV Лейкоцитоз $\geq 15\ 000/\text{мм}^3$ Лимфопения < 8% при подсчете формулы крови или < 600/ $\text{мм}^3$



## 2. Диагностика

### 2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза:[2, 3].
  - Жалобы могут отсутствовать, и признаки заболевания выявляются при случайном обследовании (например, увеличение средостения при рентгенологическом исследовании);
  - Может определяться бессимптомное увеличение плотных лимфоузлов любой локализации, чаще – шейно-надключичных и аксиллярных, однако болезнь может манифестировать увеличением лимфоузла и ниже диафрагмы;
  - При продвинутой стадии ЛХ могут присутствовать жалобы, связанные с вовлечением органов и тканей – боль, отек, затруднение дыхания, глотания;
  - Могут присутствовать жалобы на слабость, потливость, потерю веса, кожный зуд, болезненность в лимфоузлах после употребления алкоголя;
  - Необходим сбор анамнеза (в т. ч. семейного).

**Уровень доказательности II (уровень достоверности B)**

### 2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** провести физикальное обследование:[2, 3].
  - пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта;
  - физикальная оценка функции органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыделения, неврологического статуса;
  - определение наличия B-симптомов;
  - определение статуса по ECOG (0-4).

## 2.3. Лабораторная диагностика

Диагноз ЛХ, как и любой другой лимфомы, устанавливается только на основании морфологического исследования биоптата лимфоузла (опухоли)!

- **Рекомендуется** обязательное выполнение биопсии лимфоузла или очага поражения с морфологическим (цитологическим и гистологическим) исследованием.[2, 3, 4].

### Уровень доказательности I (уровень достоверности A)

**Комментарии:** морфологическое исследование проводится с помощью гистологического и иммуногистохимического методов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации ЛХ. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью «пистолетной» («кор»-) биопсии.

Все варианты классической ЛХ характеризуются одинаковым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER) (табл. 1).

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

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительными маркерами, позволяющим отличить ЛХ от диффузной В-крупноклеточной лимфомы,

является отсутствие экспрессии CD79a, BCL-6, В-клеточного транскрипционного фактора ВоВ.1 (или слабая ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической ЛХ - необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа - экспрессия CD20, EBV (см. табл. 2). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина.

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической ЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX5 и другие В-клеточные антигены, их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ TFH -лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует [2].

**Таблица 1. Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина ВОЗ, 2008 г.**

Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нодулярный склероз, типы I и II;</li> <li>• смешанно-клеточный;</li> <li>• богатый лимфоцитами;</li> <li>• лимфоидное истощение.</li> </ul>	CD30+, CD15+, CD20-/+ (CD20+ около 20-40% случаев), CD45-, PAX5 (слабая ядерная экспрессия), ВоВ.1-
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием		CD20+, CD45+, CD30-, CD15- (единичных случаях позитивная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain-ВоВ.1+

- Рекомендуется гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга.[2, 3, 4].

**Уровень доказательности I (уровень достоверности A)**

**Комментарии:** трепанобиоптат выполняется из обеих тазовых костей (двухсторонний).

- Рекомендуется проведение биопсии дополнительных очагов поражения.[2, 3, 4].

**Уровень доказательности I (уровень достоверности A)**

**Комментарии:** при определении стадии опухолевого процесса может потребоваться биопсия других очагов поражения, если нельзя исключить их опухолевую природу другими способами.

- Рекомендуется обязательное выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или очагов, расположенных экстранодально при рецидиве или прогрессировании заболевания.[2, 3, 4].

#### **Уровень доказательности I (уровень достоверности A)**

**Комментарии:** повторная биопсия позволит уточнить морфологический вариант рецидива/прогрессии, исключить неопухолевое поражение (например, туберкулез, грибковая инвазия, вторая опухоль). Повторная биопсия при ЛХ не показана при ПЭТ-негативных резидуальных образований.

- **Рекомендуется** выполнить развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови.[2, 3, 4].

#### **Уровень доказательности II (уровень достоверности B)**

**Комментарий:** включает обязательное определение следующих параметров - ЛДГ, мочева кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций.

- **Рекомендуется** выполнить коагулограмму; электрофорез белков сыворотки крови; определение группы крови, резус-фактора; определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ; (у женщин детородного возраста) тест на беременность. [2, 3, 4].

#### **Уровень доказательности II (уровень достоверности B)**

## **2.4. Инструментальная 2.5. Дополнительные исследования, консультации специалистов**

При наличии показаний могут выполняться дополнительные методы исследования:

- **Рекомендуется** выполнение МРТ костей скелета.[2, 3, 4].

## **Уровень доказательности II (уровень достоверности B)**

**Комментарии:** при необходимости исключения поражения костей.

- **Рекомендуется** выполнение ПЭТ.[2, 3, 4].

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

## **Уровень доказательности II (уровень достоверности B)**

- **Рекомендуется** консультация гинеколога (у женщин);[2, 3, 4].

## **Уровень доказательности II (уровень достоверности B)**

- **Рекомендуется** консультация смежных специалистов при показаниях (исключение туберкулеза, оказание ЛОР-пособия и т.п.).

## **Уровень доказательности II (уровень достоверности B)**

### **2.6 План обследования при рецидиве или прогрессировании заболевания**

Так как при рецидиве или прогрессировании заболевания рекомендуется устанавливать стадию рецидива, обследование больного проводится в том же объеме, что и при первичном обращении. Повторная биопсия настоятельно рекомендуется при рецидивах или при появлении симптомов и проявлений болезни, не характерных для лимфомы Ходжкина.

## 3. Лечение

### 3.1 классической лимфомы Ходжкина, I линия терапии.

#### 3.1.1

- Рекомендуются 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD (доксорубицин\*\*, блеомицин\*\*, винбластин\*\*, дакарбазин\*\*) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [5, 6].

Уровень доказательности I (уровень достоверности A)

- Рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ. У пациентов, которые после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет следующим критериям: не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ, можно ограничиться проведением 2-х циклов ABVD [7, 8].

Уровень доказательности II (уровень достоверности B)

Для остальных больных предпочтение следует отдавать 4-м циклам ABVD.

- Рекомендовано, при ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ, лучевая терапия на исходно пораженные лимфатические узлы СОД 30 Гр [9].

Уровень доказательности II (уровень достоверности B)

*Комментарии: У ПЭТ-позитивных пациентов целесообразно выполнение биопсии ПЭТ+ лимфатического узла, при отсутствии в нём опухолевых клеток – проведение ЛТ на исходно пораженные лимфатические узлы СОД 30 Гр. Вопрос о возможности уменьшения СОД до 20 Гр у больных ранними стадиями ЛХ после полного метаболического ответа на ХТ обсуждается, т.к. медиана наблюдения во всех*

*опубликованных по этой теме исследований менее 5 лет [10]. Вопрос возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как результаты многоцентрового исследования EORTC/LYSA/FIL-H10UF не смогли выделить группу больных, у которых отказ от лучевой терапии не снижает эффективности*

- *Рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ, у тех, кто после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет критериям для больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, можно ограничиться проведением 4-х циклов ABVD [11].*

*Уровень доказательности II (уровень достоверности B)*

*Комментарии: Для остальных больных предпочтение следует отдавать 6 циклам ABVD.*

- *Рекомендуется проведение консолидирующей лучевой терапии на зоны исходного поражения СОД не более 30 Гр.*

*Уровень доказательности I (уровень достоверности A).*

*Комментарии: остается обязательной опцией даже для больных с негативными результатами ПЭТ после химиотерапии, так как результаты многоцентровых исследований EORTC/LYSA/FIL-H10U и RAPID не смогли выделить группу больных, у которых отказ от лучевой терапии не снижает эффективности распространенных стадий*

*Стандартом*

*Проведение консолидирующей ЛТ после проведенной ПХТ у пациентов с экстранодальным поражением (стадия E) зависит от локализации поражения:*

- *Легкие: при поражении по типу прорастания при массивном средостении легкие не должны включаться в поле облучения при достижении ПР. Необходимо включение только участков легкого с остаточным поражением по данным КТ или ПЭТ (+). При исходно множественных очагах в обоих легких и ПР ЛТ не проводится. При наличии исходных 1-2 крупных очагов*

*при неполной регрессии и ПЭТ(-) проводится локально 20-30 Гр, при ПЭТ (+) – 36 Гр с минимальным объемом облучения (по размерам очагов после ХТ);*

- Кости: ЛТ после ХТ проводится на остаточные ПЭТ (+) очаги; при исходном поражении позвонка с мягкотканым компонентом и неврологической симптоматикой ЛТ проводится независимо от результатов ПЭТ;*
- Селезенка: ЛТ проводится при исходном поражении селезенки до 30-36 Гр.*

### *3.2.3 Поддерживающая терапия.*

*В настоящее время поддерживающая терапия после первой линии у больных лимфомой Ходжкина не применяется.*

## **3.3 рецидивов и резистентных форм**

- Рекомендуется высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) [4, 19].*

*Уровень доказательности I (уровень достоверности А).*

*Комментарии: Для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом Этот метод нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием*

*Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) не является вариантом классической лимфомы Ходжкина. Это самостоятельная редкая (заболеваемость 1,5 на 1 000 000) лимфома с иным, чем у классической ЛХ, иммунофенотипом (см. раздел «3.6 Лимфома Ходжкина и пожилой возраст*

*Среди впервые выявляемых случаев лимфомы Ходжкина доля лиц старше 60 лет, по данным различных популяционных исследований, составляет от 15 до 35%. В*



*последние 20 лет результаты больных лимфомой Ходжкина*

*Основной чертой лучевой терапии как неотъемлемой части мультимодального*

*Объёмом при проведении ЛТ с целью консолидации являются зоны исходного поражения. В качестве макроскопического объема поражения (GTV – gross tumor volume) принимается прехимиотерапевтический объём поражения, который наиболее достоверно определяется при наличии исходного ПЭТ-КТ [40]. При планировании необходимо проводить слияние изображений ПЭТ-КТ или МРТ и КТ при симуляции. На выбор клинического объема мишени (CTV – clinical target volume) влияет качество полученных изображений, потенциальное субклиническое распространение, ограничение со стороны смежных органов. Если поражённые узлы находятся на расстоянии <5 см друг от друга, их можно объединить в один объём CTV; если >5 см, то лечение проводится отдельными объёмами. При расположении опухоли в средостении или верхних отделах брюшной полости необходимы дополнительные отступы 1,5-2 см на движение опухоли [41].*

*GTV для «буста» на остаточные/ПЭТ+ очаги определяется с помощью ПЭТ/КТ, МРТ.*

*В исследовании Christian Fiandra с соавторами были сравнены дозиметрические характеристики у больных ранними стадиями ЛХ при различных техниках проведения ЛТ после 3-4 курсов ABVD (2008-2009 гг.). При анализе индексов конформности и гетерогенности авторами сделан вывод о том, что использование современных технологий проведения ЛТ позволяет избежать появления лучевых повреждений нормальных тканей [42].*

## 4. Реабилитация

*Реабилитация пациентов, получавших лечение по поводу лимфопролиферативных заболеваний, остается мало изученной проблемой. Это обусловлено несколькими обстоятельствами:*

- велики различия в характеристиках пациентов: дети, молодые пациенты, пожилые и соматически ослабленные пациенты;*
- большое разнообразие применяемых терапевтических подходов с различным профилем токсичности: иммунологическая токсичность при применении антител, миелотоксичность и другие варианты токсичности цитостатиков; кардиотоксичность антрациклинов, реакция трансплантат-против-хозяина после алло-ТГСК, непосредственные и отдаленные нежелательные явления лучевой терапии и т.д.;*
- лечение осуществляется на различных этапах течения и лечения заболевания: межкурсовые интервалы в процессе лечения, состояние после перенесенной высокодозной терапии с ТГСК, полная или частичная ремиссия после завершения терапии и т.д.*

*Это требует индивидуализации при разработке реабилитационных мероприятий для каждого клинического случая. К сожалению, в мировой практике до сегодняшнего дня не было проведено ни одного клинического исследования, специально посвященного вопросам реабилитации пациентов, получивших терапию по поводу лимфопролиферативного заболевания [43, 44].*

*Это позволяет обоснованно считать, что в настоящее время единственной возможной рекомендацией остается симптоматическое и патогенетическое лечение нежелательных явлений, развившихся в результате противоопухолевой терапии. Этим вопросам посвящены отдельные разделы данных рекомендаций.*

## 5. Профилактика

*Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 2, 4 циклов полихимиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения. Результаты лечения должны оцениваться в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение для лимфом [34].*

***В случае достижения полной ремиссии** регулярный осмотр и опрос пациента, исследование лабораторных данных, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов должны проводиться в течение первого года каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно.*

*Для пациентов, получивших облучение шейно-надключичных лимфатических коллекторов, ежегодно в течение 5 лет рекомендуется исследование функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) и при необходимости – консультация эндокринолога.*

*Для подтверждения полноты ремиссии при первом контрольном обследовании через 3 месяца после окончания лечения должна быть выполнена КТ всех зон исходного поражения с контрастированием и другие радиологические исследования, проводившиеся в процессе диагностики и лечения. Возможно, но не обязательно, выполнение ПЭТ для подтверждения полноты ремиссии при остаточных опухолевых массах, превышающих 2,5 см. В дальнейшем КТ рекомендуется выполнять при подозрении на рецидив, но выполнение ПЭТ при наблюдении за больным не рекомендуется.*

*При каждом контрольном визите пациентов необходимо тщательно опрашивать на предмет выявления симптомов, свидетельствующих о поздней токсичности проведенного лечения. Следует помнить, что риск развития кардиотоксичности остается высоким в течение 10 лет после лучевой терапии на область средостения, когда часто встречается ускоренное развитие коронарной патологии [35].*

*Рекомендуется регулярный скрининг для исключения второго онкологического заболевания (например, маммография для женщин, получивших ЛТ на средостение в возрасте до 30 лет) [36].*

*В случае сокращения опухолевой массы менее чем на 75% от исходных размеров, определенных по сумме двух наибольших ее диаметров, стабилизации или прогрессировании заболевания необходимо провести полное рестадирование, а при сомнении в выраженности эффекта лечения – биопсию остаточной опухоли. Продолжить лечение следует в соответствии с результатами рестадирования и исследования биопсийного материала.*

*ПЭТ-исследование, проведенное после окончания терапии, позволяет обнаружить персистенцию опухолевой ткани, особенно, если ПЭТ выполнялось и до начала лечения. В клинических исследованиях ПЭТ, выполненная после 2-3 циклов полихимиотерапии, позволила выделить группу больных с плохим прогнозом [8]. Однако стратификация пациентов на основании данных ПЭТ может применяться только в рамках протоколов клинических исследований и не может считаться стандартным подходом.*

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

# Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций	Оценка выполнения да/нет
1	Выполнена биопсия лимфоузла (очага поражения) с цитологическим, морфологическим, иммуногистохимическим исследованиями	1++	A	Да/Нет
2	Выполнен клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула)	2++	B	Да/Нет
3	Выполнен биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевины, кислота, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, холестерин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)	2++	B	Да/Нет
4	Выполнено КТ/УЗИ/МРТ грудной полости, брюшной полости, малого таза, дополнительных очагов поражения	2++	B	Да/Нет
5	Выполнена двусторонняя трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга,	1++	A	Да/Нет
6	Выполнено ЭКГ	2++	B	Да/Нет
7	Выполнена коагулограмма	2++	B	Да/Нет

# Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; том 20, №3, приложение 1.
2. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 679-723.
3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630-1636.
4. Демина Е.А., Тумян Г.С., Унукова Е.Н., и соавт. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения. Онкогематология. 2007;2:24-30.
5. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. JCO. 2007;3495-3502
6. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2012;366:399-408.
7. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;363:640-652.
8. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood. 2006;107:52-59.
9. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2007;357(19):1916-27.

10. Ткачев С.И., Демина Е.А., Трофимова О.П., Сахаровская В.Г. Современное лечение больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии. 2007;53(1):114-117.
11. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A et al. Dose-Intensified Combined Modality Treatment with 2 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 2 Cycles of ABVD and Involved Field Radiotherapy (IF-RT) Is Superior to 4 Cycles of ABVD and IFRT in Patients with Early Unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): An Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).2008;112:367.
12. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood. 2008;112:3989-3994.
13. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD Compared With BEACOPP Compared With CEC for the Initial Treatment of Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results From the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. JCO 2009;27:805-811.
14. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9828):1791-1799.
15. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A et al. 14-Day Variant of the Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, and Prednisone Regimen in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Results of a Pilot Study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group JCO 2003;21(9):1734-1739.
16. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. Haematologica. 2006;91(4):546-9.
17. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. JCO 2007;25:3746-3752.



18. Klimm B, Diehl V, Pfistner B, Engert A. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Eur J Haematol Suppl.* 2005;66:125-134.
19. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *JCO.* 2008:5980-5987.
20. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065-71.
21. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92:35-41.
22. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of Patients Experiencing Progression or Relapse After Primary Treatment With Two Cycles of Chemotherapy and Radiotherapy for Early-Stage Favorable Hodgkin's Lymphoma. *JCO* 2007;25:2000-2005.
23. Eichenauer DA, Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) in relapsed Hodgkin lymphoma? *Leukemia & Lymphoma* 2009;50(11):1733-1734.
24. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet.* 2005;365(9475):1934-41.
25. Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage Radiotherapy in Patients With Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: A Retrospective Analysis From the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *JCO* 2005;23:1522-1529.
26. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2010;95:1496-1502.

27. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189.
28. Sureda A, Robinson S, Canals S et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *JCO*. 2008; 26:455-462.
29. Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:434-439.
30. Ekstrand B, Lucas L, Horwitz S et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003;101:4285-4289.
31. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Annals of Oncology* 2010;21:2061-2068.
32. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Frontline Therapy of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Rituximab: The Stanford University Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:2686.
33. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111:109-111.
34. Cheson BD, Pfistner B, Juweid VE et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO*. 2007;25:579-586.
35. Behringer K, Thielen I, Mueller H et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1818-25.
36. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4096-4104.

37. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens A. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. *Hemat Oncol* 2013;31(suppl. 1):69-75.
38. Engert A, Horning S. Hodgkin Lymphoma. A comprehensive update on diagnostics and clinics. 2011:381.
39. Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicine, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118:6292-6298.
40. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica*. 2012;97:931-936.
41. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma *Hematology*. 2011:317-322.
42. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, et al. Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol*. 2012;7:186.
43. Пылова И.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А., и соавт. Эффективность защиты яичников при проведении химиотерапии у женщин с лимфомой Ходжкина. *Акушерство и гинекология*. 2011;7(1):40-45.
44. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1818-25.

# Приложение А1. Состав рабочей группы

**Демина Елена Андреевна.** Доктор медицинских наук, профессор, врач-онкогематолог, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

**Ильин Николай Васильевич.** Доктор медицинских наук, профессор, врач-радиотерапевт высшей категории, руководитель радиотерапевтического отделения № 1 ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Виноградова Юлия Николаевна.** Доктор медицинских наук, врач-радиотерапевт, ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии системных заболеваний, возглавляет кафедру радиологии и хирургических технологий ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Сотников Владимир Михайлович.** Доктор медицинских наук, профессор, врач-радиолог, врач-онколог высшей категории, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией лучевой терапии научно-исследовательского отдела инновационных технологий в радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва

**Трофимова Оксана Петровна.** Доктор медицинских наук, врач-радиолог, ведущий научный сотрудник радиологического отделения РОНЦ им.Н.Н.Блохина, Москва

**Капланов Камиль Даниялович.** Кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующий гематологическим отделением Волгоградского областного клинического онкологического диспансера (ВОКОД), Волгоград.

**Мякова Наталья Валерьевна.** Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением онкогематологии Центр детской гематологии им. Дмитрия Рогачёва (ФНКЦ ДГОИ)

**Самочатова Елена Владимировна.** Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом клинических исследований в ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва

**Османов Евгений Александрович.** Профессор, доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением химиотерапии гемобластозов РНЦ РАМН, Москва.

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

На протяжении многих лет врачи и организаторы здравоохранения всего мира стараются облегчить и оптимизировать свою работу посредством разработок рекомендаций по лечению отдельных заболеваний, которые составлены ведущими специалистами данной области медицины и учитывают, как все последние достижения медицинской науки, так и практические особенности здравоохранения данного региона. Подобные рекомендации создаются на различных уровнях, начиная от международных рекомендаций, написанных объединенными группами экспертов разных стран, заканчивая локальными, действующими в отдельных клиниках. Наличие подобных рекомендаций способствует облегчению выбора тактики лечения практическими врачами, обеспечивает их полной и современной информацией о преимуществах и ограничениях различных методов лечения, а также позволяет организаторам здравоохранения лучше оценивать возможные объемы необходимого лечения.

В 2007 г. была создана первая в России рабочая группа по написанию клинических рекомендаций по лечению больных хроническим лимфолейкозом. Впервые эти рекомендации были изданы в 2008 г., в 2010-2011 гг. они были модернизированы и переизданы. На этом этапе к работе над их написанием был приглашен международный эксперт, профессор М. Hallek (Германия).

Учитывая этот успешный опыт создания клинических рекомендаций, а также нарастающую потребность практикующих врачей в аналогичном документе, касающемся других нозологий, Российское профессиональное общество онкогематологов под руководством проф. И.В. Поддубной и Национальное гематологическое общество под руководством проф. В.Г. Савченко выступили с инициативой написания Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Данное начинание было поддержано проф. F. Cavalli (Швейцария), который согласился стать третьим руководителем проекта.

Первая версия Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний была подготовлена в 2012-2013 гг., и в 2013 г. была опубликована в журнале «Современная онкология», а также на ряде профессиональных медицинских сайтов, в том числе на сайтах обоих обществ, и незамедлительно получила широкое распространение среди практических врачей-онкологов и гематологов страны.

Динамичное развитие современной онкогематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. В этой связи клинические рекомендации должны постоянно совершенствоваться, развиваться и обновляться в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных. Учитывая эти требования, рабочая группа по подготовке рекомендаций приняла решение о регулярном обновлении данного документа 1 раз в 2 года.

Вторая версия Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний была опубликована в 2014 г. Были добавлены последние данные о возможностях диагностики и лечения лимфом, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы, а также добавлены новые разделы и приложения. Обсуждение обновлений состоялось в рамках II Конгресса гематологов России.

В данное издание вошла третья версия рекомендаций, подготовленная специалистами в 2015-2016 гг. Все основные разделы рекомендаций были обновлены с учетом последних научных достижений в данной области, а также пожеланий практических онкологов и гематологов, имевших возможность использовать первые издания рекомендаций начиная с 2013 г. В рекомендации добавлены новые классификации и прогностические системы, разработанные в последние годы, а также лекарственные препараты, зарегистрированные или планируемые к регистрации в Российской Федерации в 2015-2016 гг. Значительно расширен круг специалистов смежных областей, участвовавших в написании разделов рекомендаций по диагностике и лечению пациентов, у которых помимо лимфопролиферативной патологии диагностируются иные тяжелые заболевания, влияющие на терапевтическую тактику.

Обновления рекомендаций были широко и подробно обсуждены специалистами в рамках трех крупнейших мероприятий, проводимых в данной области: Форума экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопротиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также III Конгресса гематологов России.

### **Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

1. Врач-гематолог 31.08.29 - гематология

2. Врач-онколог 31.08.57 - онкология

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

### **Таблица П1. Уровни доказательности рекомендаций.**

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Как минимум одно крупное рандомизированное контролируемое исследование высокого качества (с низкой вероятностью ошибок) или мета-анализ гомогенных рандомизированных исследований высокого качества
II	Небольшие рандомизированные исследования или крупные рандомизированные исследования с высокой вероятностью ошибок. Мета-анализ подобных исследований или мета-анализ гетерогенных исследований
III	Проспективные когортные исследования
IV	Ретроспективные когортные исследования или исследования «случай-контроль»
V	Исследования без контрольной группы, отдельные случаи, мнение экспертов

### **Таблица П2. Уровни достоверности.**

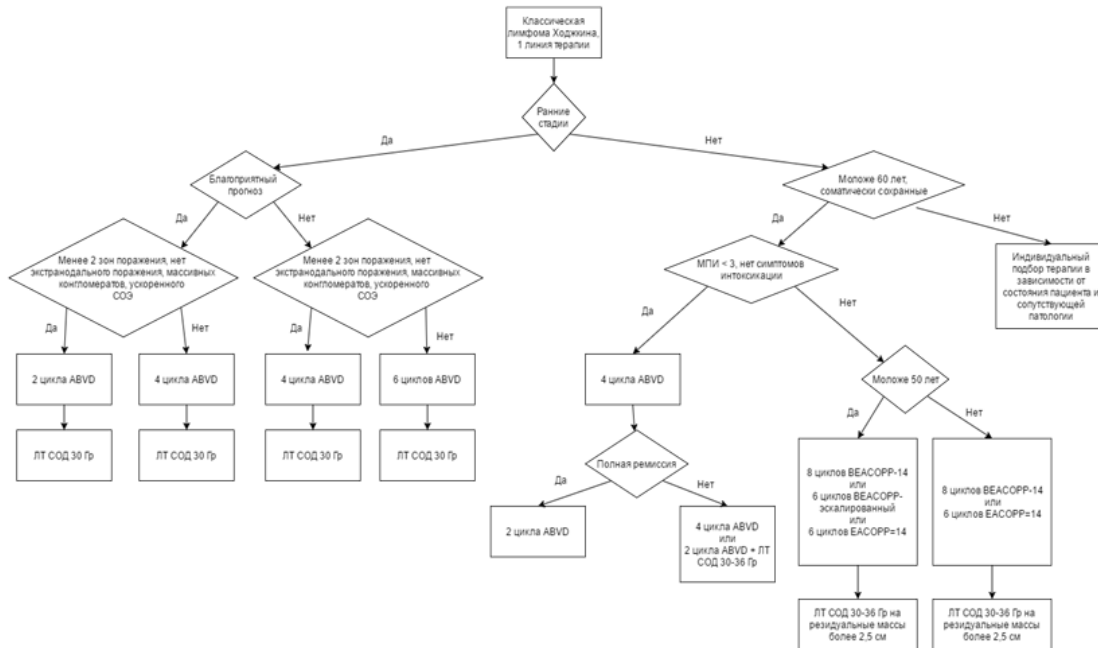
Степень	Градация
A	Достоверные данные о высокой клинической эффективности, настоятельно рекомендуется
B	Достоверные или убедительные данные об умеренной клинической эффективности, рекомендуется
C	Недостоверные данные об эффективности, которая не перевешивает риск или недостатки лечения (нежелательные явления, стоимость и т.д.), может применяться как один из вариантов



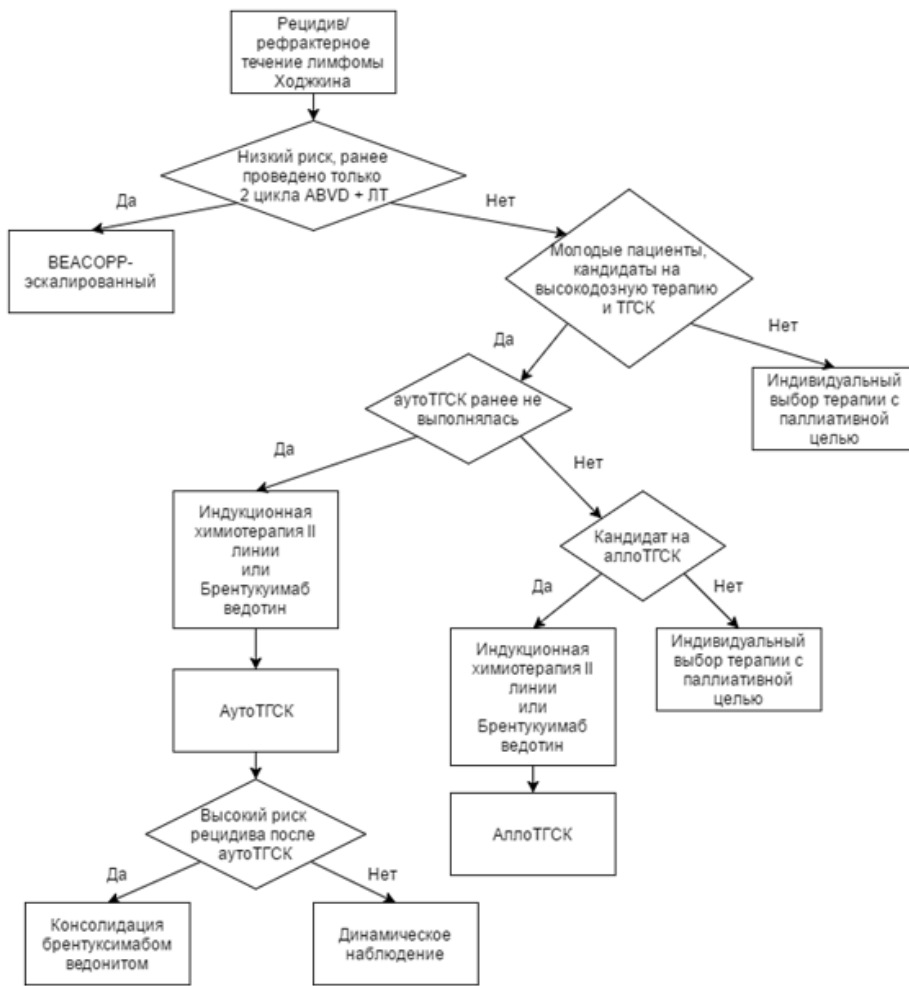
# **Приложение А3. Связанные документы**

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

## Блок-схема 1. Выбор первой линии терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина.



## Блок-схема 2. Лечение рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.



# Приложение В. Информация для пациентов

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

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

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

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

## **Наиболее распространенные признаки лимфомы Ходжкина:**

- Безболезненное увеличение лимфоузлов;
- Лихорадка, которая не объясняется инфекцией или другими причинами и которую не удается устранить с помощью антибиотиков;

- Потливость, особенно по ночам (мокрая подушка по утрам);
- Необъяснимая потеря веса;
- Необычная утомляемость и слабость.

Самый частый симптом лимфомы Ходжкина – увеличение лимфатических узлов, обычно на шее, реже в других областях тела. Температура обычно в пределах 37,5 по вечерам. Очень характерно обильное потоотделение по ночам, хотя этот симптом трудно оценивать: летом жарко, зимой сильно топят. Могут наблюдаться многочисленные другие жалобы и признаки, связанные с тем, где находится очаг опухоли. Болей, как правило, не бывает. При локализации болезни в средостении, ближе к грудиने возможен дискомфорт за грудиной. Около 5% больных отмечают боли в увеличенных лимфоузлах после приема алкоголя. Это редкий симптом редок, но он характерен для лимфомы Ходжкина. Причина его не известна.

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

# Приложение Г.