

ГЛАВА 40 ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (С81)

В течение последних десяти лет в Беларуси лимфомой Ходжкина заболело 270–300 человек ежегодно.

В 2010 году в республике зарегистрировано 284 новых случая заболевания лимфомой Ходжкина: 128 — среди мужчин и 156 — среди женщин. У 26 больных (9,2%) установлена I стадия заболевания, у 146 (51,4%) — II, у 57 (20,1%) — III стадия, у 16 (5,6%) — IV стадия заболевания.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости этой патологией для всего населения республики составил $2,9^{0/0000}$, для мужчин — $2,8^{0/0000}$, для женщин — $3,0^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости — $2,6^{0/0000}$, $2,5^{0/0000}$, $2,7^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 4 245 больных (1 820 мужчин и 2 425 женщин). Болезненность в целом по республике составила $43,9^{0/0000}$, $40,4^{0/0000}$ — у мужчин и $47,0^{0/0000}$ — у женщин.

В 2010 году умер 81 больной лимфомой Ходжкина (41 мужчина и 40 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом по республике и у женщин — $0,8^{0/0000}$, у мужчин — $0,9^{0/0000}$, а стандартизованный был $0,6^{0/0000}$ для всего населения, $0,7^{0/0000}$ — у мужчин и $0,5^{0/0000}$ у женщин.

Одногодичная летальность для всего населения была 11,6%, у мужчин — 16,8%, у женщин — 6,5%.

Соотношение смертности и заболеваемости лимфогранулематозом выглядело следующим образом: 0,29 — среди всего населения, 0,32 — у мужчин, 0,26 — у женщин.

321. Гистологическая классификация.

Диагноз должен быть установлен гистологически. Только конкретное описание диагностических клеток Березовского–Рид–Штернберга и клеток сопровождени позволяет считать диагноз бесспорным и окончательным. Не являются основанием для установления диагноза ни наличие характерной клинической картины, ни типичные данные рентгенологического исследования, ни предположительное гистологическое или цитологическое заключение.

Выделяют следующие морфологические варианты лимфогранулематоза (классификация ВОЗ, 2008 г.):

321.1. Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания.

321.2. Классическая лимфома Ходжкина:

классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание;

классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз;

классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточная;

классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение.

322. Клиническое стадирование.

Цель стадирования — распределение больных на группы, требующие различной интенсивности лечения.

Клиническое стадирование основано на данных анамнеза, клинического обследования, биопсии и результатов обследования, полученных с помощью методов визуализации.

Для правильного стадирования необходимо различать лимфатическое (нодальное) и экстралимфатическое (экстранодальное) проявление болезни.

322.1. К лимфатическим структурам относятся:

лимфатические узлы;
Вальдейерово кольцо;
селезенка;
аппендикс;
вилочковая железа;
пейеровы бляшки.

322.2. Экстралимфатическое (экстранодальное) проявление – поражение нелимфатических структур и тканей, обозначается символом E.

322.3. Классификация по стадиям (Ann Arbor, 1971) (таблица 142).

Таблица 142

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I). Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (IE). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IE).
Стадия II	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II). Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (IIE). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIE).
Стадия III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E), или с поражением селезенки (IIIS), или с поражением того и другого (III E + S).
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.

Примечание.

Поражение печени, костного мозга, легкого (кроме прямого распространения опухоли из лимфатических узлов) всегда расцениваются как диффузное экстранодальное распространение болезни (IV стадия).

Симптомы А и Б.

Каждая стадия должна быть разделена на А и Б в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) общих симптомов. К ним относятся:

Необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев.

Необъяснимые подъемы температуры выше 38°C в течение 3 дней.

Профузные ночные поты.

323. Диагностические мероприятия.

Детальный сбор анамнеза с особым вниманием к наличию симптомов интоксикации, «алкогольных» болей (появление болей в зонах поражения после приема даже небольшого количества алкоголя) и темпу роста лимфатических узлов.

Тщательное пальпаторное обследование всех групп периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейно-надключичных, подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, подколенных, бедренных, локтевых, затылочных), печени, селезенки.

Осмотр ЛОР-врача (небные миндалины, носоглотка).

Эксцизионная биопсия. Для исследования берется самый ранний из появившихся лимфатических узлов, который удаляется полностью. При удалении узел не должен быть поврежден механически. Нежелательно для гистологического исследования использовать паховые лимфатические узлы, если имеются вовлеченные в процесс другие группы лимфатических узлов. Пункционная биопсия для начальной диагностики недостаточна.

УЗИ: всех групп периферических лимфатических узлов, включая шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые, бедренные;

брюшной полости и таза с исследованием печени, селезенки, парааортальных, подвздошных лимфатических узлов.

Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и таза.

Остеосцинтиграфия (по показаниям).

Рентгенография костей при наличии жалоб у больного на боли, а также при выявлении изменений на сцинтиграммах.

Группа крови и резус-фактор.

Общий анализ крови, включая содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ.

Биохимическое исследование крови (креатинин, мочевины, билирубин, общий белок, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза).

Исследование уровня гормонов щитовидной железы при поражении шейных лимфатических узлов и планировании облучения области шеи.

Биопсия костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости). Цитологического исследования недостаточно.

Сцинтиграфия с галлием.

При формулировке окончательного диагноза обязательно указываются стадия, наличие или отсутствие В-симптомов, зон массивного поражения, вовлечение селезенки и экстранодальных областей.

Так как химиотерапия и лучевая терапия потенциально могут привести к необратимой стерильности пациента, необходимо обсуждение вопроса о

возможной криоконсервации спермы/яйцеклеток и хирургической транспозиции яичников из зоны планируемого облучения.

323.1. Факторы риска.

Наиболее значимыми факторами риска, определяющими прогноз болезни, являются:

А. массивное поражение средостения: МТИ (медиастинально-торакальный индекс) $\geq 0,33$. МТИ определяется как отношение максимальной ширины средостения к максимальной ширине грудной клетки на уровне 5–6-го грудных позвонков;

В. экстранодальное поражение;

С. СОЭ ≥ 50 мм/ч при стадии А; ≥ 30 мм/ч при стадии Б;

Д. поражение 3 и более лимфатических областей (рисунок 20).

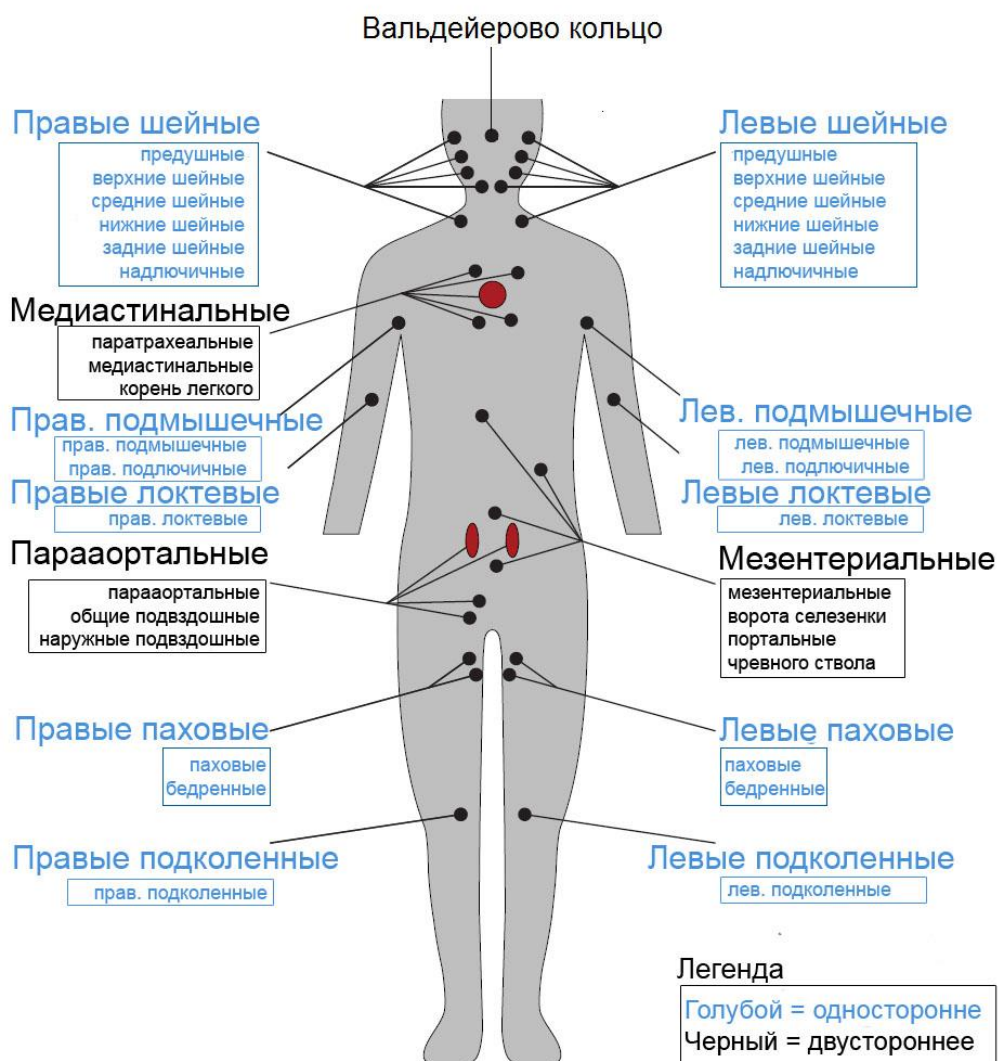


Рисунок 20. Зоны (мелким шрифтом) для определения стадии лимфомы и области (крупным шрифтом) для определения прогностической группы

324. Общие принципы лечения больных лимфомой Ходжкина.

Лечение больных проводится с учетом стадии заболевания и факторов риска (рисунок 21).

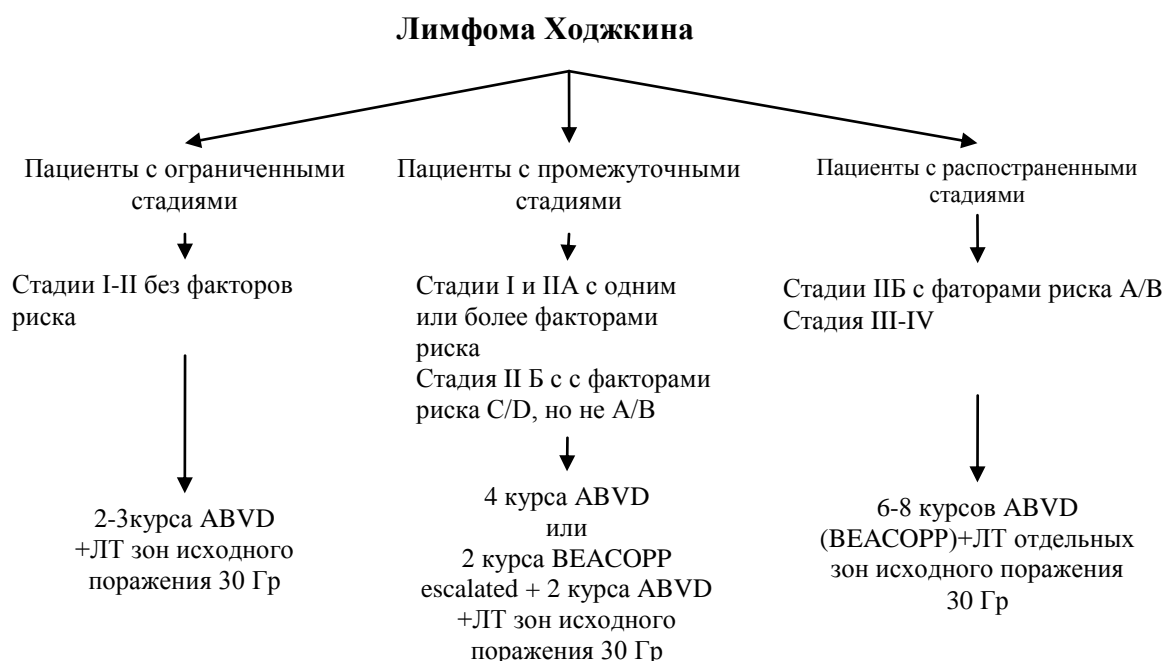


Рисунок 21. Общая схема лечения лимфомы Ходжкина.

324.1. Лечение больных лимфомой Ходжкина всегда начинается с химиотерапии, и только у больных с IA стадией без факторов риска и гистологическим вариантом лимфоидного преобладания возможно применение одной только лучевой терапии на пораженную зону (СОД 30 Гр).

324.1.1. Схема ABVD:

Доксорубин 25 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин, дни 1-й и 15-й.

Блеомицин 10 мг/м² внутривенно в течение 10 мин, дни 1-й и 15-й.

Винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно, дни 1-й и 15-й.

Дакарбазин 375 мг/м² внутривенно в течение 15-30 мин, дни 1-й и 15-й.

Перерыв между курсами 2 недели. Начало следующего курса на 29-й день после начала предшествующего курса лечения.

324.1.2. Схема BEACOPP-based:

Циклофосфамид 650 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин, день 1-й.

Доксорубин 25 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин, день 1-й.

Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 30-60 мин, дни 1-й, 2-й и 3-й.

Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7-й.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-14-й.

Винкристин 1,4 мг/м² внутривенно струйно, день 8-й (максимально 2 мг).

Блеомицин 10 мг/м² внутривенно, день 8-й.

Начало очередного курса через 7 дней после окончания приема преднизолона или на 22-й день от начала предыдущего курса.

Схема BEACOPP-escalated:

Циклофосфамид 1250 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин, день 1-й.

Доксорубин 35 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин, день 1-й.

Этопозид 200 мг/м^2 внутривенно в течение 60 мин, дни 1-й, 2-й и 3-й.

Прокарбазин 100 мг/м^2 внутрь, дни 1-7-й.

Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-14-й.

Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ внутривенно струйно, день 8-й (максимально 2 мг).

Блеомицин 10 мг/м^2 внутривенно в течение 10-15 мин, день 8-й.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) п/к дни 8-14-й.

Начало очередного курса через 7 дней после окончания приема преднизолона или на 22-й день от начала предыдущего курса.

324.2. Следующим обязательным компонентом лечения является лучевая терапия. Облучению подвергаются только зоны, исходно вовлеченные в опухолевый процесс.

При неэффективности стандартных режимов химиотерапии всегда следует обсуждать вопрос о возможности проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

324.3. Лечение больных с ограниченными стадиями.

Программа лечения: 2-3 курса ABVD + облучение зон исходного поражения в дозе 30 Гр. Промежуток между курсами химиотерапии 2 недели. Лучевая терапия начинается спустя 2–3 недели после завершения химиотерапии в режиме облучения 5 раз в неделю разовой дозой 1,8 Гр, СОД 30 Гр.

324.4. Лечение больных с промежуточными стадиями.

Программа лечения: 4 курса ABVD + облучение зон исходного поражения в СОД 30 Гр. Промежуток между курсами химиотерапии 2 недели. Начало лучевой терапии через 2–3 недели после завершения химиотерапии. Облучение проводится 5 раз в неделю, разовая доза 1,8 Гр, СОД 30 Гр.

Компенсированным пациентам в возрасте до 60 лет проводится более интенсивное лечение: 2 курса BEACOPP escalated с последующими 2 курсами ABVD и облучением зон исходного поражения в дозе 30 Гр. Облучение проводится 5 раз в неделю, разовая доза 1,8 Гр, СОД 30 Гр.

324.5. Лечение больных неблагоприятной прогностической группы.

Стандартом лечения при распространенных стадиях является химиотерапия по схеме ABVD или BEACOPP. Лучевая терапия применяется у пациентов с большими остаточными массами опухоли после химиотерапии.

Программа лечения: пациентам в возрасте до 60 лет проводится 6 курсов ABVD (при полной регрессии после 4 курсов) или 8 курсов ABVD (при частичной регрессии после 4 курсов). Альтернативной лечебной тактикой является проведение 4 курсов по схеме BEACOPP escalated с последующей оценкой эффекта: при полной регрессии проводится дополнительно 4 курса BEACOPP base, при частичном эффекте – 4 курса BEACOPP escalated. Режим BEACOPP escalated отличается повышенной токсичностью и требует

применения гранулоцитарных колоние-стимулирующих факторов (G-CSF). Через 3 недели после завершения химиотерапии всем больным проводится облучение резидуальных опухолевых масс размером более 1,5 см. Облучение проводится 5 раз в неделю, разовая доза 1,8 Гр, СОД 30 Гр.

Терапией выбора для пациентов в возрасте старше 60 лет является проведение 6-8 курсов ABVD с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 1,5 см, РОД 1,8 Гр., СОД 30Гр. Применение режима BEACOPP-escalated не рекомендуется у пожилых пациентов по причине высокой токсичности.

Варианты лечения соматически ослабленных пациентов должны обсуждаться индивидуально.

324.6. Методика лучевой терапии

324.6.1. Облучаться должна область, а не отдельные пораженные лимфатические узлы.

324.6.2. Облучаются исходно пораженные области лимфоузлов с учетом размеров очагов поражения до начала проведения курсов ПХТ (за исключением средостения и парааортальных лимфоузлов, где размеры полей облучения определяются с учетом эффекта ПХТ).

324.6.3. Для внесения объемов облучения необходимо использовать данные КТ, полученные до начала ПХТ и после ее завершения.

324.6.4. Лучевая терапия на ускорителях электронов фотонным пучком высоких энергий в условиях 3D-планирования:

GTV – исходно пораженные лимфоузлы

CTV – GTV + непораженные лимфоузлы исходно пораженной области

PTV – CTV + 1–1,5 см.

324.7. Лечение рецидивов лимфомы Ходжкина.

Установление рецидива требует проведения обследования как при первичной диагностике для определения стадии рецидива. Необходимо также получить морфологическую верификацию.

Рецидив лимфомы Ходжкина после химиотерапии или комбинированного химиолучевого лечения по прогнозу и характеру течения могут быть разделены на 2 группы:

ранние с первой полной ремиссией продолжительностью < 12 месяцев

поздние в первой полной ремиссии продолжительностью > 12 месяцев.

При лечении поздних рецидивов, развившихся после нескольких лет полной ремиссии, используются те же терапевтические подходы, что и при лечении первичных больных с учетом тех же прогностических факторов и стадии рецидива. У этих больных с локальным рецидивом в ранее необлученной или недостаточно облученной зоне оправдано применение только лучевого лечения.

Для большинства пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток является терапией выбора.

Целью терапии «спасения», проводимой по схеме DНАР или IGEV служит уменьшение опухолевой массы и мобилизация стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии.

Пациентам из группы низкого риска с рецидивом болезни после первичного лечения, включающего 2 цикла ХТ в комбинации с ЛТ, в качестве терапии «спасения» может быть успешно применена терапия по схеме BEACOPP escalated.

При рецидиве после аутологичной трансплантации стволовых клеток в группе молодых пациентов с сохранной химиочувствительностью могут проводиться режимы кондиционирования с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток.

При назначении гемцитабин-содержащих режимов и/или локальной ЛТ с паллиативной целью можно ожидать достаточный процент ремиссий, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости.

DНАР:

Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни.

Цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин по 2000 мг/м² внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м²) с постгидратацией.

Интервал между курсами 3-4 недели.

IGEV

Ифосфамид 2000 мг/м² внутривенная 2-х часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни с пред- и постгидратацией;

Месна 2000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни, 200 мг/м² вводится перед началом инфузии ифосфамида;

Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й и 4-й дни;

Винорельбин 20 мг/м² внутривенная 6-10 минутная инфузия в 1-й день;

Преднизолон 100 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3, 4-й дни;

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) дни 7-12.

Интервал между курсами 3 недели.

Аналогичная терапевтическая тактика применяется и в отношении больных с первично резистентным течением болезни, т.е. у пациентов, не достигших полной ремиссии после первого лечения или с прогрессированием в ходе лечения.

325. Наблюдение, сроки и объем обследования.

После завершения лечения контрольное обследование больных проводится в следующие сроки:

анамнез и физикальное обследование – каждые три месяца на первом году, каждые шесть месяцев в течение последующих трех лет, затем один раз в год;

лабораторные анализы в том же объеме, как и перед началом лечения, и рентгенологическое исследование органов грудной клетки – через 6, 12 и 24 месяца, затем при клинической необходимости (возврат болезни);

компьютерное томографическое исследование и сцинтиграфия с галлием – через 3 месяца для подтверждения ремиссии; дальнейшее регулярное компьютерное томографическое исследование не рекомендуется, за исключением случаев наличия резидуальной опухоли;

исследование функции щитовидной железы у больных, которым проводилось облучение шеи – через 12 и 24 месяца, и в дальнейшем раз в пять лет;

при облучении лимфоколлекторов, расположенных выше диафрагмы, женщинам, в пременопаузальном периоде, особенно в возрасте до 25 лет – должен проводиться скрининг на индуцированный рак молочной железы клинически, а после 40-50 лет – выполняться маммография.