

Клинические рекомендации

Лимфома Ходжкина

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных

со здоровьем: **C81**

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское общество онкогематологов
Председатель РООГ, академик РАН, д.м.н., проф. И.В. Поддубная
- Ассоциация содействия развитию гематологии,
трансфузиологии и трансплантации костного мозга
«Национальное гематологическое общество»
Председатель ассоциации НГО, д.м.н., проф. Е.Н. Паровичникова
- Ассоциация онкологов России
Президент АОР, академик РАН, д.м.н., проф. А.Д. Каприн
- Национальное общество детских гематологов и онкологов
Президент РОО НОДГО, д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеева

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики....	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование.....	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования	9
2.4 Инструментальные диагностические исследования	13
2.5 Иные диагностические исследования	16
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	20
3.1 Первая линия терапии кЛХ, ранние стадии, у пациентов 18–60 лет	20
3.2 Первая линия терапии кЛХ, распространенные стадии, у пациентов 18–60 лет	23
3.3 Первая линия терапии кЛХ у детей и подростков до 18 лет	28
3.4 Первая линия терапии кЛХ у пациентов старше 60 лет	32

3.5 Выбор терапии второй и последующих линий у пациентов с кЛХ	34
3.6 Лечение нодулярной с лимфоидным преобладанием лимфомы Ходжкина.....	41
3.7 Лимфома Ходжкина и беременность.....	44
3.8 Оценка ответа на лечение	46
3.9 Сопутствующая и сопроводительная терапия	46
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	52
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	52
6. Организация оказания медицинской помощи	59
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	60
7.1 Общие требования к морфологической диагностике лимфомы Ходжкина.....	60
7.2 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ЛХ.....	62
7.3 Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ у пациентов старше 18 лет	64
7.4 Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ у пациентов моложе 18 лет	71
7.5. Оценка ответа на лечение при лимфомах	72
7.6. Общие принципы ЛТ у пациентов с ЛХ	73
7.7. Особенности планирования дозы ЛТ на критические структуры при облучении пациентов младше 18 лет.....	75
7.8. Инфузионная терапия у пациентов с лимфомой Ходжкина.....	77
7.9. Применение компонентов донорской крови у пациентов с ЛХ	77
7.11. Обеспечение сосудистого доступа у пациентов с ЛХ.....	78
7.12. Лечение пациента с ЛХ в отделении реанимации и интенсивной терапии	78
Критерии оценки качества медицинской помощи	79
Список литературы.....	81

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	101
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	104
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	107
Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ	107
3.1.1 Схемы 1 линии терапии классической лимфомы Ходжкина пациентам старше 18 лет.....	107
3.1.2 Схемы терапии лимфомы Ходжкина у пациентов 3-18 лет.....	111
3.1.3 Схемы терапии пожилых пациентов с лимфомой Ходжкина	112
3.1.4 Схемы второй и последующих линий терапии лимфомы Ходжкина	113
3.1.5 Схемы терапии пациентов с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием	119
3.1.6 Режимы кондиционирования при аутоТГСК	120
Приложение А3.2. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении миелосупрессивной цитостатической терапии	121
Приложение А3.3. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при ЛХ	123
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	134
Приложение В. Информация для пациента	137
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	139
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).....	139
Приложение Г2. Шкала оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ/КТ (шкала Deauville).....	139

Список сокращений

- GTV — макроскопический объем опухоли
- CTV — клинический объем мишени
- RTV — планируемый объем мишени
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- ВДХТ — высокодозная химиотерапия
- ГКС — глюкокортикоиды (группа N02AB по АТХ классификации)
- Г-КСФ — колониестимулирующие факторы (L03AA)
- ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
- кЛХ — классическая лимфома Ходжкина
- КТ — компьютерная томография
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- ЛТ — лучевая терапия
- ЛХ — лимфома Ходжкина
- МНО — международное нормализованное отношение
- МПИ — международный прогностический индекс
- НЛПЛХ — нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина
- РФП — Радиофармацевтические средства для диагностики новообразований
- ПР — полная ремиссия
- ПЭТ/КТ — позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- СОД — суммарная очаговая доза
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- ХТ — химиотерапия
- ** — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- # — препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭхоКГ - эхокардиография

Термины и определения

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

C81 — лимфома Ходжкина

- C81.0 Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина

- С81.1 Нодулярный склероз (классической) лимфомы Ходжкина
- С81.2 Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина
- С81.3 Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина
- С81.4 Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich) (классическая) лимфома Ходжкина
- С81.7 Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина
- С81.9 Лимфома Ходжкина неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. выделяют два типа ЛХ: классическую ЛХ (кЛХ) (по МКБ-10 С81.1–С81.9) и нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ) (по МКБ-10 — С81.0 Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина). Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением (морфологическая и иммуногистохимическая диагностика различных вариантов ЛХ — см. раздел 7.1 данных рекомендаций) [3].

Кроме определения типа ЛХ и гистологического варианта кЛХ, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания, а для кЛХ также группа риска (см. раздел 7.3 данных рекомендаций) [4].

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

Клинические симптомы заболевания могут включать [4]:

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

- крайне редкий, но характерный и устойчивый симптом — боли в пораженных лимфатических узлах после приема алкоголя.

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

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

Критерии установления диагноза/состояния: *диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается только на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [1, 3].*

2.1 Жалобы и анамнез

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *при сборе анамнеза необходимо уточнять в том числе семейный анамнез, обращая внимание на наличие лимфопролиферативных заболеваний.*

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

2.2 Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, перед каждым последующим циклом химиотерапии, при оценке ремиссии через 2 месяца после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности и тяжести течения заболевания [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, планирования терапевтической тактики и определения необходимости ее модификации, а также для определения потребности в сопутствующей и сопроводительной терапии выполнить следующие диагностические исследования [1]:
 - Общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов в крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов

(лейкоцитарной формулы) с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов;

- общий (клинический) анализ мочи (допустимо не выполнять исследование при повторном приеме, перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания, если у пациента отсутствуют специфические жалобы и симптомы, на предыдущих этапах анализ был в пределах нормы и не было предшествующих эпизодов фебрильной нейтропении);

- анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего кальция в крови (другие параметры анализа крови биохимического общетерапевтического могут быть включены в исследование на усмотрение врача);

- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО) (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение тромбинового времени в крови, определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня плазминогена в крови, определение концентрации Д-димера в крови (допустимо не выполнять исследование при повторном приеме, перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания, если у пациента отсутствуют

специфические жалобы и симптомы и на предыдущих этапах исследование было в пределах нормы).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: оценка абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови до начала лечения необходима для оптимального выбора химиотерапии первой линии — входит как фактор риска в подсчет числа баллов Международного прогностического индекса для распространенных стадий кЛХ (см. раздел 7.3 данных рекомендаций).

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ЛХ перед проведением первой линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора) для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛХ младше 18 лет до начала противоопухолевой терапии, а также всем пациентам с ЛХ, независимо от возраста, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса (исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M) в крови для уточнения риска развития

инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- Женщинам детородного возраста с впервые выявленной ЛХ, а также с рецидивом ЛХ, перед началом терапии **рекомендуется** выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и приема (осмотра, консультации) врача-акушера-гинеколога первичного в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Женщинам детородного возраста с впервые выявленной ЛХ, которым планируется химиотерапия с использованием интенсивных программ терапии BEACOPP эскалированный, BEACOPP-14, EACOPP-14 перед началом лечения **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный для обсуждения вопроса о выборе тактики защиты яичников [9, 159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Женщинам детородного возраста с впервые выявленной ЛХ с распространенными стадиями ЛХ без симптомов интоксикации и статусом ECOG не более 1, которым планируется интенсивная химиотерапия 6 циклов BEACOPP-эскалированный или 8 циклов BEACOPP-14, 6 циклов EACOPP-14, а также с рецидивом ЛХ, которым планируется проведение ВДХТ, **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный для решения вопроса о криоконсервации ткани яичников [8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Молодым мужчинам с впервые выявленной ЛХ, которым планируется проведение интенсивной программы химиотерапии BEACOPP и её модификаций, с целью сохранения фертильности **рекомендуется** обсуждение вопроса о криоконсервации спермы [9–11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить компьютерную томографию шеи, органов грудной полости, брюшной полости и малого таза (с внутривенным болюсным контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [1, 152].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с противопоказаниями к КТ, либо при невозможности выполнения КТ, при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов выполнить следующие диагностические исследования [1]:

- Прицельную рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
- ультразвуковое исследование лимфатических узлов (ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)) и органов брюшной полости (комплексное).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: при ультразвуковом исследовании необходимо оценить периферические лимфатические узлы, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза (ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона), органов брюшной полости (комплексное), органов малого таза (комплексное)). Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1–2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с туморотропными РФП флуорезоксиглюкозой [¹⁸F] для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [1, 4, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием), является высокоинформативным методом диагностики. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет не только уточнить стадию, но и более точно определить локализацию очагов поражения, что имеет существенное значение для последующей оценки эффекта терапии индукции и качественного планирования последующей лучевой терапии и минимизации облучения здоровых тканей. При наличии возможности выполнения ПЭТ/КТ, она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, в первую очередь у пациентов с минимальным объемом опухоли, а также с учетом возможной коррекции лечения.*

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

*В последнее десятилетие доказано преимущество ПЭТ-адаптированной терапии при лечении кЛХ [13–16]. Коррекция программы лечения проводится по результатам промежуточного ПЭТ/КТ, выполненного после второго цикла химиотерапии. Поэтому всем пациентам с кЛХ, которым стадирование проводилось по результатам ПЭТ/КТ, настоятельно рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ исследование после 2-го цикла химиотерапии, при условии соблюдения межкурсового интервала. ПЭТ/КТ исследование должно быть выполнено в ближайшие 2 дня перед 3-м циклом химиотерапии, а именно в 12–15 дни (но не позднее 17-го дня) от начала 2-го цикла при 14-дневных режимах введения противоопухолевых препаратов (схемы ABVD, BV-AVD, BEACOPP-14, EACOPP-14 и её модификации с дакарбазином**), а при 21-дневных циклах (BEACOPP эскалированный и др.) - на 14–20 дни (но не позднее 23-го дня), так как увеличение планового интервала между циклами на 3 дня и более*

приводит к нарушению выполнения полнодозного режима программы лечения, что ведет к снижению эффективности терапии и увеличению риска рецидива. При невозможности выполнения промежуточного ПЭТ/КТ в указанные временные интервалы следует отказаться от ПЭТ-2 адаптированной программы лечения у пациента, а ПЭТ/КТ-исследование перенести на этап оценки после окончания химиотерапии.

Независимо от результатов ПЭТ/КТ после 2-го цикла, ПЭТ/КТ исследование выполняется и по окончании этапа химиотерапии, так как по результатам этого исследования решается вопрос о назначении лучевой терапии или другого вида лечения. ПЭТ/КТ исследование после окончания химиотерапевтического этапа следует выполнить через 14-21 день после последнего введения противоопухолевых препаратов, так как в случае необходимости лучевой консолидации ЛТ должна быть начата не позднее 6-й недели после окончания химиотерапии.

На любом этапе оценки результата лечения выраженность эффекта лечения должна оцениваться по шкале Deauville (см. приложение Г2).

Для детей использование ПЭТ/КТ крайне желательно, так как после индукционной терапии уровень метаболического ответа определяет необходимость лучевой терапии для каждого пациента.

Если возможно провести ПЭТ/КТ, поражение костного мозга у детей и подростков диагностируется при наличии более двух ПЭТ-позитивных очагов в скелете, независимо от данных КТ или МРТ. Диагноз поражения костей при кЛХ ставится на основании сочетания характерных признаков при ПЭТ и КТ, или по результатам остеосцинтиграфии.

При отсутствии возможности проведения ПЭТ/КТ стадирование проводится по результатам КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в и рентгеновским контрастным усилением.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- *Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение с использованием противоопухолевого антибиотика (L01DB-*

антрациклины и родственные соединения) доксорубицина** (в схемах ABVD, BEACOPP, OEPA — см. приложение А3.1), а также пациентам со сниженной сердечной функцией, получающим это лечение, **рекомендуется** выполнить эхокардиографию с определением фракции сердечного выброса, для контроля кардиологической токсичности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение с использованием противоопухолевого антибиотика (L01DC-другие противоопухолевые антибиотики) блеомицина** (в схемах ABVD и BEACOPP — см. приложение А3.1), имеющим в анамнезе пневмонит любого генеза, хронические заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма тяжелого течения и др.), данные о лучевой терапии на область грудной клетки, **рекомендуется** выполнить исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирография) для решения вопроса о назначении блеомицина**; также пациентам со сниженной функцией легких, получающим это лечение — для контроля пульмональной токсичности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с верифицированным диагнозом ЛХ с учетом необходимости назначения глюкокортикоидов **рекомендуется** перед началом терапии для своевременного выявления сопутствующей патологии и для определения необходимости их профилактики или лечения выполнить следующие исследования [4, 17]:
 - эзофагогастродуоденоскопию;
 - ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ЛХ, а также всем пациентам с подозрением на рецидив ЛХ (при наличии технической возможности) **рекомендуется** выполнить биопсию (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патологоанатомическое исследование

биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.*

- *Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда*
- *Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.*
- *Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.*
- *Желательно согласование объема биопсии с врачом-патологоанатомом.*
- *Крайне желательно присутствие врача-патологоанатома при биопсии.*
- *Материал для патологоанатомического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.*
- *Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1*
- *Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.*

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

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [18].

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

Гистологические и иммуногистохимические характеристики различных вариантов ЛХ, а также обязательные требования к патологоанатомическому заключению представлены в разделе 7.1 данных рекомендаций. Описание морфологической и иммуногистохимической картины ЛХ представлено в разделе 7.2 данных рекомендаций.

- Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом и ПЭТ-позитивным результатом после 4 циклов ABVD (4-5 баллов по шкале Deauville, соответствующие критериям «стабилизация» или «прогрессирование», приложение Г2), а также с верифицированной кЛХ ранней стадии с неблагоприятным прогнозом и ПЭТ-позитивным результатом после 2 циклов запланированной терапии по схеме ABVD (4-5 баллов по шкале Deauville, соответствующие критериям «стабилизация» или «прогрессирование», приложение Г2) **рекомендуется** биопсия ПЭТ-позитивного лимфатического узла для выбора дальнейшей тактики лечения [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с кЛХ, без признаков поражения костного мозга по данным ПЭТ/КТ и без изменений в клиническом анализе крови, за исключением пациентов с кЛХ I–II стадии с поражением только выше диафрагмы, **рекомендуется** получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для уточнения стадии опухолевого процесса [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с кЛХ I–II стадии с поражением только выше диафрагмы и без очагового поражения костей/костного мозга по результатам ПЭТ/КТ (за исключением пациентов с изменениями в общем (клиническом) анализе крови – цитопенией или тромбоцитозом) допустимо не выполнять трепанобиопсию [20, 163, 164].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: у пациентов с кЛХ I–II стадии с поражением только выше диафрагмы и без очагового поражения костного мозга по результатам ПЭТ/КТ (за исключением пациентов с изменениями в общем (клиническом) анализе крови — цитопенией и/или тромбоцитозом) допустимо не выполнять трепанобиопсию, так как вероятность выявить поражение костного мозга в этой группе пациентов при выполнении трепанобиопсии из подвздошной кости составляет 0,4% [20].

Пациентам с I–II стадиями с поражением лимфатических органов ниже диафрагмы, а также пациентам с III–IV стадиями, которым не проводилась

ПЭТ/КТ, выполнение трепанобиопсии является обязательным.

В большинстве случаев, если ПЭТ/КТ демонстрирует однородную картину накопления препарата костным мозгом (считается, что это следствие высвобождения цитокинов), поражения костного мозга не предполагается. Наличие очагового поражения костей/костного мозга по данным ПЭТ/КТ (три и более очагов) предполагает поражение костного мозга.

Проведение ПЭТ/КТ у детей позволяет определять поражение костного мозга, поэтому проведение трепанобиопсии показано только в сомнительных случаях.

При отсутствии возможности проведения ПЭТ/КТ и стадировании только по результатам КТ необходимым является проведение трепанобиопсии подвздошной кости, предпочтительно билатерально при всех стадиях. Допустимо не выполнять трепанобиопсию подвздошной кости при I–II А стадиях с поражением лимфатических узлов только выше диафрагмы без факторов риска, признаков выброса цитокинов в анализах крови биохимическом общетерапевтическом и общем (клиническом) и цитопении или тромбоцитоза.

У детей трепанобиопсия подвздошной кости должна обязательно проводиться под общей анестезией.

Всем пациентам НЛПЛХ, независимо от стадии заболевания рекомендовано патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (трепанобиопсия) и цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга.

- Пациентам с кЛХ с выявленными на ПЭТ/КТ очаговым поражением костей/костного мозга получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия) **не рекомендуется**, кроме сомнительных случаев [20, 163, 164].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: *результаты крупных рандомизированных исследований немецкой группы по изучению ЛХ — HD16, HD17, HD18 — показали существенные преимущества ПЭТ/КТ по сравнению с трепанобиопсией костного мозга в диагностике его поражения. Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составили 99,2% и 100% соответственно [20].*

- Пациентам с ЛХ перед проведением первой и последующих линий противоопухолевой терапии **рекомендуется** в зависимости от сопутствующей

патологии прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невропатолога, врача-инфекциониста и других врачей-специалистов первичный для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

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

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

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

Для пациентов с цитопенией, обусловленной поражением костного мозга, специфическая терапия возможна и при более низких показателях лейкоцитов и тромбоцитов, однако в этих случаях должна быть обеспечена соответствующая сопроводительная терапия.

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

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

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

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

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18–60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом подтвержденной данными ПЭТ/КТ, рекомендуется проведение 2–4 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD

(доксорубицин**, блеомицин**, винбластин**, дакарбазин**) (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной дозе 20–30 Гр на зоны исходного поражения за 10–15 фракций при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1–3 балла по шкале Deauville) [22–24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: у части пациентов можно ограничиться проведением 2–4 циклов ABVD с последующей ЛТ СОД 20 Гр на зоны исходного поражения, при условии, что они после тщательно проведенного современного обследования с использованием ПЭТ/КТ строго удовлетворяют следующим критериям: исходно не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов (не более 5 см при КТ) и ускоренного СОЭ, негативные результаты промежуточной ПЭТ/КТ (ПЭТ-2 1–3 балла по шкале Deauville — см. приложение Г2) после 2 циклов ХТ.

Для остальных пациентов этой группы предпочтение следует отдавать 4 циклам ABVD и, при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1–3 балла по шкале Deauville) или КТ рекомендована ЛТ на исходно пораженные лимфатические узлы 30 Гр [24].

- Пациентам 18–60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом, у которых после 4 циклов ABVD выявляются опухолевые клетки в биоптате ПЭТ-позитивного резидуального опухолевого лимфоузла, **рекомендуется** интенсификация терапии — проведение дополнительно двух циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный (этопозид**, доксорубицин**, циклофосфамид**, винкристин**, блеомицин**, прокарбазин** или дакарбазин**, преднизолон**) (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующей ЛТ в дозе 30 Гр за 15 фракций на зоны исходного поражения [4, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18–60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии, подтвержденной ПЭТ/КТ, и с такими факторами неблагоприятного прогноза, как ускоренное СОЭ и/или поражение 3 и более областей лимфатических коллекторов **рекомендуется** проведение 4 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующей ЛТ на зоны исходного

поражения в суммарной дозе 30 Гр за 15 фракций при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1-3 балла по шкале Deauville) [26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18–50 лет с верифицированной I–IIA или IB стадиями кЛХ, с подтвержденными КТ или ПЭТ/КТ массивными лимфоузлами средостения и/или E-стадией и без тяжелых сопутствующих заболеваний **рекомендуется** проведение 2 циклов BEACOPP-эскалированного + 2 циклов ABVD (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующей ЛТ в дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18–60 лет с верифицированной только по данным КТ ранней стадией кЛХ, но не выполнявшим ПЭТ/КТ, с такими факторами неблагоприятного прогноза, как ускоренное СОЭ и/или поражение 3 и более областей лимфатических коллекторов и потому не удовлетворяющей критериям для 4 циклов ABVD, а также пациентам с коморбидностью, которым не может быть проведено 2 цикла BEACOPP-эскалированного + 2 цикла ABVD, **рекомендуется** проведение 6 циклов ABVD (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующей ЛТ в дозе 30 Гр за 15 фракций на зоны исходного поражения [26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Пациентам 18–60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с неблагоприятным прогнозом, у которых после 2 циклов запланированной терапии выявляются опухолевые клетки в биоптате ПЭТ-позитивного резидуального опухолевого лимфоузла, **рекомендуется** интенсификация терапии — проведение дополнительно 2–4 циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный (описание режимов — см. приложение А3.1) с КТ или ПЭТ/КТ контролем после каждого 2 циклов и последующей ЛТ в дозе 30 Гр за 15 фракций на зоны исходного поражения при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1–3 балла по шкале Deauville) [4, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с верифицированной кЛХ, которым показано проведение лучевой терапии, **рекомендуется**, при наличии технической возможности, выполнение облучения с применением протонной терапии для снижения токсичности и риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей [28–30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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

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

В России эта группа пациентов является самой многочисленной и составляет почти половину заболевших кЛХ. Кроме того, в России до настоящего времени сохраняется большой дефицит трансплантационных коек, что не позволяет проводить адекватную терапию при рецидивах заболевания. Поэтому главной задачей при лечении этой группы пациентов является достижение максимального числа полных и стойких ремиссий уже на первой линии терапии.

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ без симптомов интоксикации с МПИ 0–2 при отсутствии абсолютной лимфоцитопении $<0,6 \times 10^9/\text{л}$ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме ABVD (описание режимов — см. приложение А3.1) [26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: количество циклов ABVD зависит от ответа на лечение (оценка после 2–4 циклов). Рекомендуется суммарно 6 циклов при достижении полной ремиссии после 2-х и/или 4-х циклов. Назначение 8 циклов при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов нежелательно ввиду увеличения кумулятивной дозы

доксорубицина^{**}. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов ABVD - проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) с последующим проведением ЛТ на остаточные лимфатические узлы СОД 30 Гр при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1–3 балла по шкале Deauville). Возможно подведение дополнительного облучения в дозе 6 Гр («буст») на отдельные резидуальные очаги (СОД 36Гр).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 18 до 50 лет с распространенными стадиями кЛХ без симптомов интоксикации, но с МПИ 3–7 и всем пациентам с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме BEACOPP-14 (8 циклов) или BEACOPP-эскалированный (6 циклов) (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30 Гр при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1–3 балла по шкале Deauville). [26, 31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: если после окончания терапии для оценки эффективности лечения выполнялась ПЭТ/КТ, то при метаболическом ответе 4–5 по шкале Deauville **рекомендовано** обсуждение вопроса о II линии терапии. Решение о проведении II линии терапии целесообразно принимать на основании биопсии ПЭТ-позитивного лимфатического узла, так как частота ложноположительных результатов ПЭТ/КТ на этом этапе повышена. В отдельных случаях возможно облучение зоны метаболически активного резидуального опухолевого очага с подведением дозы до СОД 36-40Гр.

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 18 до 50 лет с распространенными стадиями кЛХ без симптомов интоксикации, но с МПИ 3–7 и всем пациентам с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации, как альтернатива режимам BEACOPP-14 или BEACOPPesc **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме EACOPP-14 (6 циклов) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30 Гр при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1–3 балла по шкале Deauville) (ответ на терапию - см. Приложение А3) [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: если после окончания терапии для оценки эффективности лечения выполнялась ПЭТ/КТ, то при метаболическом ответе 4–5 по шкале Deauville **рекомендовано** обсуждение вопроса о II линии терапии. Решение о проведении II линии терапии целесообразно принимать на основании биопсии ПЭТ-позитивного лимфатического узла, так как частота ложноположительных результатов ПЭТ/КТ на этом этапе повышена. В отдельных случаях возможно облучение зоны метаболически активного резидуального опухолевого очага с подведением дозы до 36–40Гр.

Схемы BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 характеризуются большей миелотоксичностью, чем схема ABVD, и требуют обязательного планового применения колониестимулирующих факторов (Г-КСФ).

С целью уменьшения проявлений синдрома лизиса опухоли у пациентов с выраженными симптомами интоксикации и общим статусом 2 и более по шкале ECOG лечение возможно начинать с префазы — одного введения винбластина** (L01CA-алкалоиды барвинка и их аналоги) или введения циклофосфида** (L01AA-аналоги азотистого иприта) в монорежиме или в сочетании с глюкокортикоидами в течение 1–3 дней (при отсутствии противопоказаний) или одного введения по схеме ABVD. После префазы начало плановой терапии по схемам BEACOPP-14, BEACOPP-эскалированный и EACOPP-14 возможно только после прохождения пика снижения лейкоцитов.

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 50 до 60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с распространенными стадиями КЛХ без симптомов интоксикации, но с МПИ 3–7 и всем пациентам с распространенными стадиями КЛХ с симптомами интоксикации **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме BEACOPP-14 (8 циклов) или EACOPP-14 (6 циклов) (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более в СОД 30 Гр при полном ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ/КТ (1–3 балла по шкале Deauville) [8, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: если после окончания терапии для оценки эффективности лечения выполнялась ПЭТ/КТ, то при метаболическом ответе 4–5 по шкале Deauville

рекомендовано обсуждение вопроса о II линии терапии. Решение о проведении II линии терапии целесообразно принимать на основании биопсии ПЭТ-позитивного лимфатического узла, так как частота ложноположительных результатов ПЭТ/КТ на этом этапе повышена. В отдельных случаях возможно облучение зоны метаболически активного резидуального опухолевого очага с подведением дозы до 36-40 Гр.

- Всем пациентам с распространенными стадиями кЛХ в возрасте от 18 до 60 лет, получившим интенсивную лекарственную терапию режимами BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 или EACOPP-14 в полном объеме при наличии резидуальной опухоли $\leq 2,5$ см с полным метаболическим ответом (1–3 балла по шкале Deauville) по данным ПЭТ-2 и ПЭТ/КТ после окончания химиотерапевтического этапа лечения, **рекомендуется** рассмотреть вопрос о возможности отказа от лучевой терапии [31, 33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- У пациентов от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения и с наличием ПЭТ-позитивных очагов (4–5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов ABVD, **рекомендуется** интенсификация терапии до BEACOPP-эскалированный (4–6 циклов) или BEACOPP-14 (6 циклов) (описание режимов — см. приложение А3.1) [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- У пациентов от 18 до 60 лет с кЛХ, получающим терапию режимами BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 или EACOPP-14, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения и с наличием ПЭТ-позитивных очагов (4–5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов химиотерапии, рекомендуется продолжить лечение по выбранной программе лечения с ПЭТ-контролем после каждых 2 циклов [8, 34,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Всем пациентам с кЛХ, получающим терапию режимами BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 или EACOPP-14, **рекомендуется** плановое назначение Г-КСФ (первичная профилактика нейтропении) для обеспечения возможности проведения следующего очередного цикла терапии в требуемые сроки и при требуемых показателях крови [8,35,36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: введение Г-КСФ короткого действия начинается на 9 сутки (через 1 сутки после введения винкристина**) независимо от количества лейкоцитов и продолжается до восстановления уровня нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.

Введение Г-КСФ пролонгированного действия выполняется на 4 или 5 сутки (при терапии по протоколам BEACOPP-14 или EACOPP-14) или на 9 сутки (при терапии по протоколу BEACOPP-эскалированный) независимо от количества лейкоцитов и не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении химиотерапии в зависимости от показателей крови — см. приложение А3.2.

- Пациентам от 18 до 60 лет с кЛХ, завершившим плановую полихимиотерапию, оценка ответа на лечение у которых проведена только по результатам КТ, **рекомендуется** рассмотреть проведение локальной лучевой терапии на зоны резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см в СОД 30 Гр [4, 37, 38].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам от 18 до 60 лет с кЛХ, завершившим плановую полихимиотерапию, **рекомендуется** рассмотреть проведение локальной лучевой терапии у больных с исходным экстранодальным поражением (кости, в исключительных случаях - селезёнка, печень и др.) в зависимости от ответа на лекарственное лечение и пораженного органа в дозе 30–36 Гр [4, 37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ IV стадии, подтвержденной иммуногистохимически, которым показано, но невозможно проведение или продолжение интенсивных программ химиотерапии первой линии или имеющим высокий риск развития пульмонита при применении блеомицина**, как то: пульмониты любого генеза в анамнезе, хронические заболевания легких (ХОБЛ, астма тяжелое течение и другие), лучевая терапия на область грудной клетки в анамнезе, выраженное снижение ФВД, реакция на введение

блеомицина**, в качестве варианта более интенсивной, чем ABVD программы терапии первой линии может быть **рекомендована** комбинация брентуксимаба ведотина** с химиотерапией по схеме AVD — режим BV-AVD (описание режимов — см. приложение А3.1) [39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с кЛХ, получающим в качестве первой линии терапии режим BV-AVD, **рекомендована** первичная профилактика нейтропении Г-КСФ, начиная с первого цикла химиотерапии [39].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий: профилактику нейтропении следует начинать не позднее 5 дня после каждого введения противоопухолевых препаратов по схеме BV+AVD, начиная с 1-го введения, независимо от числа лейкоцитов в день введения (см. приложение А3.2).

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

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

Параллельно химиотерапии пациент может получать гипергидратацию 2,5–3 л/м²/сут глюкозо-солевыми растворами (В05СВ-солевые растворы).

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

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IA/B или ПА стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме ОЕРА (2 цикла) (описание режимов — см. приложение А3.1) [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам в возрасте до 18 лет с IA/B или ПА стадиями ЛХ, достигшим полного метаболического ответа (по результатам ПЭТ/КТ 1–3 балла по шкале Deauville) после 2 циклов ОЕРА, **рекомендуется** проведение 1 цикла по схеме

COPDAC (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующим отказом от лучевой терапии [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IEA/B, IEA, IIB, или IIIA стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме OEPA (2 цикла) + COPDAC (2 цикла) (описание режимов — см. приложение А3.1) [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IIEB, IIIEA/B, IIIB, IVA/B стадиями ЛХ **рекомендуется** полихимиотерапия по схеме OEPA (2 цикла) + COPDAC (4 цикла) (описание режимов — см. приложение А3.1) [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ при наличии после 2-го блока ПХТ ПЭТ/КТ-позитивной резидуальной опухоли или при сокращении объема опухоли менее чем на 95% от исходного (при отсутствии данных ПЭТ/КТ) **рекомендуется** лучевая терапия на первично пораженные области лимфатических коллекторов СОД 19,8 Гр [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: при наличии показаний к проведению лучевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина необходимо облучить все пораженные лимфоузлы, выявленные при инициальном, выполненном до начала химиотерапии, ПЭТ/КТ исследовании. При формировании объемов облучения необходимо следовать ICRU 50/62 [44].

Минимальные требования к проведению облучения у детей — 3-D конформная лучевая терапия. Лучевая терапия должна проводиться на линейном ускорителе фотонами с энергией не менее 6 MV, оснащенном многолепестковым коллиматором и системой контроля положения пациента и/или мишени (КТ в коническом пучке, система портальной визуализации и др.). Не исключается использование электронных пучков с подходящей энергией для облучения поверхностно

расположенных групп лимфатических узлов, например, паховых. Возможно применение ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT), объемно-модулированная ЛТ (VMAT), TomoTherapy, протонотерапии.

Лучевая терапия опухолей у детей должна проводиться с применением механической иммобилизации (индивидуальная маска термопластическая, матрас вакуумный для позиционирования пациента). Необходимо предусмотреть возможность облучения под общей анестезией пациентов в возрасте до 4-х лет и по показаниям в более старшем возрасте.

Все области поражения предпочтительно облучать одновременно. При III–IV стадиях решение о последовательном облучении принимается индивидуально, при этом, в первую очередь, в объем лучевой терапии включаются остаточные опухолевые массы, либо зоны с исходным обширным поражением. Перерыв между этапами лучевой терапии должен быть не более 2 недель.

В макроскопический объем опухоли (GTV) входит объем пораженных лимфоузлов. Клинический объем мишени (CTV) включает в себя GTV с безопасным краем 1–2 см с учетом анатомических барьеров для распространения болезни (обычно в анатомических границах региона). Планируемый объем мишени (PTV_i) включает в себя CTV плюс принятый в данном учреждении отступ, обычно 7–10 мм во всех направлениях. Для средостения, парааортальной зоны и области таза отступ CTV в краниокаудальном направлении должен составлять не менее 2 см. Лимфоузлы корней легких рассматриваются как самостоятельный регион.

СОД облучения составляет 19,8 Гр, при стандартном фракционировании с РОД 1,8 Гр за фракцию, 5 фракций в неделю. Все поля облучаются ежедневно. Допустимо снижение РОД до 1,5–1,6 Гр при больших объемах облучения и/или у детей младшего возраста.

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

Лучевая терапия должна быть начата на 2–4 неделе после завершения химиотерапии, то есть на 14–28 день от приема последней дозы преднизолона**.

Вопрос об экстранодальном облучении должен решаться индивидуально.

- Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ, с остаточной опухолью >100 см³, а также у пациентов с остаточной опухолью >5 см³ и регрессией опухоли ≤75% от исходного объема **рекомендуется** дополнительное облучение СОД 10 Гр (РОД 2 Гр) [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *объем буста ($PTV_{буст}$) определяется размером остаточной опухоли с безопасным краем по 1 см плюс принятый в данном учреждении отступ на PTV ($PTV_{буст}$ определяется по аналогичному алгоритму определения PTV). При этом границы объема $PTV_{буст}$ не должны выходить за границы PTV_1 .*

- Пациентам в возрасте до 18 лет с экстранодальным поражением ЛХ либо с поражением селезенки **рекомендуется** проведение ЛТ в зависимости от пораженного органа [38]:

- Селезенка: орган считается пораженным при наличии очагового накопления РФП при первичном ПЭТ/КТ либо при наличии данных об очаговых изменениях по данным МРТ или УЗИ. При этом необходимо проведение облучения всей селезенки с учетом возможных смещений органа до СОД 19,8 Гр. Диффузное накопление РФП в селезенке не всегда считается поражением и должно обсуждаться индивидуально.

- Легкие: показанием к облучению легкого является сохранение в нем остаточных очагов после двух курсов химиотерапии, выявленных на первичном ПЭТ/КТ. При наличии солитарного поражения органа после 2-х курсов ПХТ — очаг облучается локально с РОД 1,8 Гр, СОД 19,8 Гр. Отступ на CTV — 1 см, плюс дополнительный отступ на PTV . При наличии двух и более очагов орган облучается тотально: при поражении 1 легкого до СОД 14–15 Гр (непораженное легкое при этом не облучается), при поражении двух легких до СОД 12 Гр, РОД 1–1,2 Гр.

- Печень: показанием к облучению печени является ее первичное поражение на ПЭТ/КТ. При наличии солитарного очага поражения в печени необходимо проведение локальной лучевой терапии СОД 19,8 Гр. При этом необходимо учесть безопасный край 1–2 см и отступ PTV . В случае выявления двух или более очагов необходимо проведение тотального облучения печени с учетом возможных смещений органа до СОД 15 Гр с РОД 1–1,2 Гр.

- Почки: показанием к облучению почки является ее первичное поражение, также регистрируемое после 2-х курсов ПХТ на ПЭТ/КТ. Орган облучается тотально с учетом возможных смещений органа до СОД 12 Гр с РОД 1–1,2 Гр.

○ Кости: показанием к облучению костей скелета является их первичное поражение, также регистрируемое на КТ или ПЭТ/КТ после 2-х курсов ПХТ. При выявлении у пациента 1–2 очагов поражения костей — необходимо их облучение с безопасным краем 1–2 см и с учетом погрешности смещения до СОД 19,8 Гр с РОД 1,8 Гр. При инициальном поражении позвонка его полностью следует включать в СТВ с последующим отступом 0,5 см при формировании РТВ. В случае выявления более двух очагов костного поражения необходимость их облучения обсуждается индивидуально.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с компрессией трахеи и синдромом сдавления нижней полой вены при наличии рисков анестезии оперативное вмешательство должно проводиться с последующей продленной интубацией, при отсутствии такой возможности **рекомендуется** предфаза преднизолоном** (у детей старше 3 лет) 30–60 мг/м² в течение 3–5 дней до проведения манипуляций под общей анестезией [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.4 Первая линия терапии кЛХ у пациентов старше 60 лет

- Ранее не получавшим лечение пациентам старше 60 лет с распространенными стадиями кЛХ **рекомендуется** индивидуальный выбор программы лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента [4, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *относительная редкость участия лиц старше 60 лет в клинических исследованиях (менее 10%) создает сложности в доказательстве эффективности тех или иных программ лечения и, соответственно, в выборе терапии первой линии для этих пациентов. Плохая переносимость относительной дозо-интенсивности лечения, приближенной к адекватной расчетной величине, приводит к снижению относительной дозо-интенсивности до $\leq 65\%$ от запланированной и к существенному укорочению как общей выживаемости, так и выживаемости до прогрессирования.*

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

Имеющаяся сердечная патология и/или риск развития кардиальных осложнений требуют проведение программ без препаратов из группы антрациклинов и родственных соединений, например, ChlVPP, CVPP, COPP. Следует учитывать, что терапевтический потенциал схем COPP/CVPP реализуется в полной мере лишь при условии получения пациентом не менее 95% дозы каждого из препаратов. Также следует минимизировать объем ЛТ на область средостения. В случае сочетания кардиальной и легочной патологии возможно применение #идарубицин**-содержащей программы IVDG, в которой отсутствует блеомицин**, а режим введения препаратов предполагает возможность оптимального контроля миелотоксичности [48].

С целью снижения риска кардиотоксических осложнений доксорубицина** возможна замена последнего на менее кардиотоксичные — #митоксантрон** или #идарубицин** (из расчета: доксорубицин** 50 мг/м^2 — #митоксантрон** или #идарубицин** 12 мг/м^2 , доксорубицин** 25 мг/м^2 — #митоксантрон** или #идарубицин** 5 мг/м^2) [48, 157].

Кроме того, с целью минимизации риска миелотоксических осложнений или при коморбидной отягощенности возможно применение программ CHOP-21, CVP. В крайних случаях пациентам, имеющим серьезные противопоказания к назначению ПХТ, можно назначать метрономную терапию типа PEPC или монотерапию агентами, активными против ЛХ. Кратность назначения и длительность курса в данном случае будут зависеть от эффективности и токсических осложнений. Применяются винбластин** по $5,5 \text{ мг/м}^2$ в/в 1 раз в 14 дней, #этопозид** по 50 мг/м^2 или #циклофосфамид** по 50–150 мг перорально, курсами по 7–14 дней [4].

3.5 Выбор терапии второй и последующих линий у пациентов с кЛХ

- Пациентам от 18 до 60 лет с кЛХ из группы низкого риска (ранние стадии ЛХ без неблагоприятных прогностических признаков), получившим в качестве первой линии терапии только 2 цикла по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, при рецидиве заболевания **рекомендуется** рассмотреть возможность проведения 6 циклов по схеме BEACOPP-эскалированный (описание режимов — см. приложение А3.1) [4].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).
- Пациентам до 50 лет с кЛХ с хорошим соматическим статусом (ECOG 0–1, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний) с рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом кЛХ (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо с первым поздним рецидивом кЛХ с большой массой опухоли или со вторым поздним рецидивом, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие средства, как #мелфалан** и ломустин**, **рекомендуется** проведение консультации в трансплантологическом центре для решения вопроса о возможности проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), и, при возможности ее выполнения, планирование режимов и сроков противорецидивной терапии [4, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: в отдельных случаях при очень хорошем общем статусе и незначительной коморбидности после тщательного обследования ВДХТ с аутоТГСК может быть предложена и пациентам в возрастном интервале от 50 до 60 лет по тем же показаниям.

В детской практике при прогрессировании или раннем рецидиве необходима консультация в трансплантологическом центре для решения вопроса о возможности проведения ВДХТ с аутоТГСК, и, при возможности ее выполнения, планирование режимов и сроков противорецидивной терапии.

В детской практике при лечении позднего рецидива (>12 мес от окончания терапии) возможно применение схем ХТ 2-й линии и повторная лучевая терапия.

- Пациентам с кЛХ и рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом кЛХ (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо с первым поздним рецидивом кЛХ и с большой массой опухоли, либо со вторым поздним рецидивом (если при лечении первого рецидива высокодозная химиотерапия с аутоТГСК не проводилась), которым планируется ВДХТ с аутоТГСК, и если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие средства, как #мелфалан** и ломустин**, **рекомендуется** проведение химиотерапии по любой из схем терапии второй линии на выбор лечащего врача для определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии (ВДХТ) [49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: в качестве терапии второй линии могут применяться комбинации ICE, DHAP, IGEV, BeGEV, GDP, ESHAP, GemOx, IEP и др. (описание режимов — см. приложение А3.1). Режимы с включением брентуксимаба ведотина** и PD-1-ингибиторов (L01XC: Моноклональные антитела) (ниволумаб**, пембролизумаб**) позволяют повысить долю пациентов с полным ответом перед выполнением ВДХТ с аутоТГСК. Выбор режима терапии второй линии зависит от возможностей и предпочтений медицинской организации, выполняющей программу лечения (описание режимов — см. приложение А3.1).

*В детской практике для достижения ремиссии кЛХ перед ВДХТ с аутоТГСК возможно применение сочетанной терапии — препаратами второй линии (#бендамустин**) и иммуноконъюгатом (L01XC: Моноклональные антитела) (#брентуксимаб ведотин**) [160].*

- Пациентам с кЛХ и рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом кЛХ

(продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо с первым поздним рецидивом кЛХ с большой массой опухоли или со вторым поздним рецидивом заболевания, которым планируется ВДХТ с аутоТГСК и начата химиотерапия рецидива, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин**, **рекомендуется** проведение стимуляции гемопоэза с мобилизацией и последующим сбором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для последующего проведения аутоТГСК (описание режимов — см. приложение А3.1) [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- Пациентам с кЛХ и рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом кЛХ (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо с первым поздним рецидивом кЛХ с большой массой опухоли или со вторым поздним рецидивом, которым запланирована ВДХТ с аутоТГСК и у которых достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия после химиотерапии рецидива, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин**, **рекомендуется** проведение высокодозной терапии одним из режимов кондиционирования (описание режимов — см. приложение А3.1) с последующей трансплантацией ГСК [49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с кЛХ и рефрактерным течением заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом кЛХ (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного

лечения), либо с первым поздним рецидивом кЛХ с большой массой опухоли или со вторым поздним рецидивом, которым запланирована ВДХТ с аутоТГСК и у которых не достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия после химиотерапии рецидива кЛХ, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин**, **рекомендуется** проведение терапии рецидива по альтернативной схеме ХТ для достижения ПЭТ-негативной ремиссии перед высокодозной терапией с последующей трансплантацией ГСК [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с иммуногистохимически доказанной кЛХ, которым была выполнена ВДХТ с аутоТГСК, имеющим повышенный риск рецидива или прогрессирования заболевания (резистентность к первой линии терапии, рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 месяцев после окончания 1 линии терапии, наличие экстранодального поражения при рецидиве до ВДХТ с аутоТГСК), по окончании восстановления гемопоэза после ВДХТ с аутоТГСК **рекомендуется** проведение консолидирующей терапии #брентуксимабом ведотином** с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь (описание режимов — см. приложение А3.1) [53, 160, 165].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2). – для взрослых

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4). – для детей

Комментарий: консолидирующую терапию брентуксимабом ведотином** проводят в объеме 16 циклов (введений), с контрольным обследованием после каждых 4 введений.

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением кЛХ после одной или более предшествующих линий терапии, которые не являются кандидатами для ВДХТ с аутоТГСК, **рекомендуется** проведение терапии #пембролизумабом** (у пациентов старше 3 лет) (описание режима — см. приложение А3.1) [56, 166, 171].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3). – для взрослых

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

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерным течением заболевания после ВДХТ с аутоТГСК, а также не-кандидатам на ВДХТ с аутоТГСК, либо с рецидивами после 2 или более линий предшествующей терапии, **рекомендуется** проведение терапии #брентуксимабом ведотином** в монорежиме (*описание режима — см. приложение А3.1*) [54, 165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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

- Пациентам с кЛХ старше 18 лет с рецидивом или рефрактерным течением заболевания после ВДХТ с аутоТГСК и брентуксимаба ведотина** либо после трех и более линий системной терапии, включающей ВДХТ с аутоТГСК, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** проведение терапии ниволумабом** (*описание режима — см. приложение А3.1*) [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерным течением заболевания после ВДХТ с аутоТГСК **рекомендуется** проведение терапии ниволумабом** (старше 18 лет) или пембролизумабом** (старше 3 лет) (*описание режима — см. приложение А3.1*) [55, 56, 166, 171].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) – для пембролизумаба у взрослых пациентов**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) – для ниволумаба у взрослых пациентов

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

Комментарий: в детской практике пембролизумаб** применяется у детей в возрасте от 3 лет и старше с рецидивирующим или рефрактерным течением кЛХ после выполнения ВДХТ с аутоТГСК или после одной или более предшествующих линий терапии при наличии противопоказаний к выполнению ВДХТ с аутоТГСК. [166]

Лечение ниволумабом** или пембролизумабом** проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 месяцев.

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерным течением после ВДХТ с аутоТГСК, достигшим полной или частичной ремиссии после использования брентуксимаба ведотина** и/или ингибиторов иммунных контрольных точек (L01FF Ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1)) (ниволумаб**, пембролизумаб** и др.) или стабилизации после использования ингибиторов иммунных контрольных точек (L01FF Ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1)) **рекомендуется** консультация в трансплантационном центре для решения вопроса о целесообразности и возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови [57–59].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: с паллиативной целью возможно использование #гемцитабин**- (для пациентов старше 18 лет) или ломустин**-содержащих режимов, #бендамустина** в монорежиме, и/или локальной ЛТ, что позволяет у части пациентов получить достаточно длительные ремиссии заболевания, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости. Выбор терапии для этих пациентов всегда индивидуален. У пациентов с цитопенией с паллиативной целью возможно использование различных метронормных режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет

у части пациентов достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии [4, 157].

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ с множественными рецидивами и/или резистентностью к нескольким линиям терапии, включая аутоТГСК и таргетную терапию, может быть **рекомендовано** применение с паллиативной целью #ниволумаба** в фиксированной дозе 40 мг каждые 2 недели или #пембролизумаба** в фиксированной дозе 100 мг каждые 3 недели [60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: применение ингибиторов PD1 (L01XC: Моноклональные антитела) позволяет у части пациентов с кЛХ получить достаточно длительные ремиссии, удовлетворительное качество жизни и хорошие для этой группы больных показатели длительной выживаемости.

- Пациентам старше 18 лет с рецидивом или рефрактерным течением кЛХ, ранее не получавшим ЛТ, и достигших полного метаболического ответа (1–3 балла по шкале Deauville) после системной терапии рецидива, может быть **рекомендована** ЛТ на исходно пораженные зоны (ISRT) в дозах 30 Гр (при отсутствии очагов) или 36 Гр (на остаточные ПЭТ-негативные очаги >2,5 см) [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с рецидивом или рефрактерным течением кЛХ старше 18 лет, кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК при достижении частичной ремиссии после системной терапии рецидива может быть **рекомендована** ЛТ до трансплантации с целью уменьшения объема очагов поражения: стандартная доза облучения - до СОД 30–36 Гр (на крупные очаги — возможно до СОД 40 Гр) [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ с поздним локализованным рецидивом в лимфатических узлах (не более 3 рядом лежащих некрупных очагов) без симптомов интоксикации может быть **рекомендована** только ЛТ СОД 36–40 Гр [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: данная опция может быть рассмотрена у пациентов с множеством линий терапии в анамнезе, а также при выраженной коморбидности,

в пожилом и преклонном возрасте. При локализованном рецидиве у больных, получивших ранее лучевую терапию на область, включающую расположение рецидива, возможно проведение локальной лучевой терапии с использованием современных технологий 3D CRT, протонной терапии в дозе 30–40 Гр с учётом объёмов, доз и сроков проведенной ранее лучевой терапии, а также дозовой нагрузки на органы риска.

- Пациентам с рецидивирующим или рефрактерным течением кЛХ, достигшим полной ремиссии после терапии рецидива, но не являющимися кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК может быть **рекомендована** ЛТ на все исходные очаги поражения в объеме ISRT 30–36 Гр [62, 167].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4). – для детей

- Пациентам с рецидивирующим или рефрактерным течением кЛХ, достигших частичной ремиссии после терапии рецидива, но не являющимися кандидатами на ВХТ с аутоТГСК, может быть **рекомендована** ЛТ только на остаточные очаги в СОД 30–36 Гр. При исходно распространённом процессе у пациентов старше 18 лет облучают только места рецидива (ISRT 30–36 Гр) с возможным повышением дозы на крупные очаги до СОД 40 Гр [62, 167].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4). – для детей

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением кЛХ с противопоказаниями к проведению противоопухолевой лекарственной терапии может быть **рекомендована** ЛТ с паллиативной целью в дозе СОД до 30–40 Гр [62, 167].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4). – для детей

3.6 Лечение нодулярной с лимфоидным преобладанием лимфомы

Ходжкина

Вторым типом ЛХ в пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. является нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ. НЛПЛХ это самостоятельная редкая (заболеваемость — 1,5 на 1 млн) индолентная лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом. НЛПЛХ 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 В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками/диффузную В-крупноклеточную лимфому. Обычно при лечении НЛПЛХ используют принцип выбора терапии идентично кЛХ у всех пациентов, за исключением пациентов со стадией IA без клинических факторов риска. Лечение при ранних стадиях может проводится даже без применения противоопухолевых препаратов, но с лучевой терапией +/- #ритуксимаб**. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, т.к. есть вероятность трансформации НЛПЛХ в диффузную В-крупноклеточную лимфому/В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками.

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18 лет и старше с НЛПЛХ IA стадии без массивного опухолевого поражения и других клинических факторов риска **рекомендовано** проведение локальной лучевой терапии СОД 30 Гр и/или монотерапии #ритуксимабом** в режиме для ранних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель) [63–66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий: проведение одной локальной ЛТ возможно только при условии, тщательно проведенного современного первичного обследования со стадированием по ПЭТ/КТ.

- Ранее не получавшим лечение пациентам моложе 18 лет с НЛПЛХ IA стадии без массивного опухолевого поражения и других клинических факторов риска **рекомендовано** хирургическое удаление очага и динамическое наблюдение [67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18 лет и старше с НЛПЛХ IB–II стадиями **рекомендовано** проведение химиотерапии по схеме ABVD или CHOP (на выбор лечащего врача) в комбинации с #ритуксимабом** и лучевой терапией СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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

- Ранее не получавшим лечение пациентам моложе 18 лет с НЛПЛХ IB–II стадиями рекомендуется проведение химиотерапии по схеме CVP с #ритуксимабом** (описание режимов — см. приложение А3.1) [71, 161, 162, 168, 169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам с распространенными (III–IV) стадиями НЛПЛХ **рекомендовано** применение режима R-CHOP (описание режимов — см. приложение А3.1) [72, 168, 179, 183, 184, 191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Ранее не получавшим лечение пациентам старше 18 лет с распространенными (III–IV) стадиями НЛПЛХ с массивным опухолевым поражением, экстранодальным поражением и вовлечением костного мозга **рекомендовано** применение режима BEACOPPesc в самостоятельном варианте или с #ритуксимабом** (описание режимов — см. приложение А3.1) [73, 74, 168].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением НЛПЛХ без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому **рекомендована** терапия рецидивов по схемам химиотерапии, аналогичным схемам для лечения рецидивов КЛХ, с добавлением #ритуксимаба** (описание режимов — см. приложение А3.1) [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам 18 лет и старше с рецидивом или рефрактерным течением НЛПЛХ с I–II стадиями рецидива без массивного опухолевого поражения и симптомов интоксикации (В-симптомов) и без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому **рекомендовано** проведение химиотерапии по программе RB (#ритуксимаб** + #бендамустин**) (описание режимов — см. приложение А3.1) [76, 178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с повторными рецидивами НЛПЛХ без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому **рекомендуется** проведение консультации в трансплантологическом центре для решения вопроса о возможности проведения ВДХТ с аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [77, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.7 Лимфома Ходжкина и беременность

- Пациенткам с активным течением ЛХ, у которых определяется беременность, или при выявлении ЛХ во время беременности **рекомендовано** проведение консилиума, включающего врача-гематолога и врача-акушера-гинеколога, для индивидуального выбора тактики ведения пациентки [7, 79]. Диагноз ЛХ обязательно должен быть верифицирован морфологически, для определения степени распространенности процесса предпочтение отдается ультразвуковой диагностике и магнитно-резонансной томографии [7, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

1. Сочетание беременности с ЛХ в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.
2. При выявлении ЛХ во II или III триместрах возможно, если это необходимо, проведение ПХТ во время беременности. Желательно, если это возможно, избегать схем ПХТ, содержащих антиметаболиты, алкилирующие

средства в высоких дозах и #этопозид**. При проведении ПХТ необходимо назначение низкомолекулярного гепарина (B01AB Группа гепарина) с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

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

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

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

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

- Беременным пациенткам с ЛХ с симптомами интоксикации, синдромом сдавления верхней полой вены или угрозой прогрессирования ЛХ **рекомендовано** начать проведение монокимиотерапии #винбластином** 6 мг/м² (но не более 10 мг) каждые 10–14 дней для стабилизации болезни и до родоразрешения [7, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: у беременных пациенток с клиническими симптомами ЛХ, резистентных к монокимиотерапии #винбластином**, схемой выбора является схема ABVD (описание режимов — см. приложение А3.1) [80]. После родоразрешения проводят полное обследование и адекватный для конкретной ситуации объем лечения, учитывающий уже полученную терапию и ее эффект.

- Беременным пациенткам с ЛХ **рекомендовано** проведение профилактики тромбоэмболических осложнений в течение беременности и в послеродовом периоде (6 недель после родов) [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: тромбопрофилактика должна подбираться индивидуально на основании профильных рекомендаций.

3.8 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ЛХ, после 2 и 4 циклов химиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента (см. раздел 7.5 данных рекомендаций) [1, 4, 81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.9 Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Пациентам с ЛХ с массивным опухолевым поражением **рекомендуется** профилактика и лечение синдрома массивного лизиса опухоли: #аллопуринол** 10 мг/кг/сут и инфузионная терапия 3 л/м²/сут с защелачиванием раствора натрия гидрокарбоната** 40–80 ммоль/л под контролем диуреза и плановым назначением #фуросемида** в дозе 1-10 мг/кг, лабораторным контролем кислотно-основного состояния [82, 83, 153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛХ на фоне приема глюкокортикоидов **рекомендуется** проведение профилактики язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [84].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьёзных побочных эффектов терапии ГКС. Механизм ульцерогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке, изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. В связи с ульцерогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв.

По результатам мета-анализа 300 работ [85], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса (ИПН). Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПН или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время с антисекреторной целью для профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикоидами, применяются два класса препаратов: ингибиторы протонного насоса и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [86, 87].

- Пациентам с ЛХ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, для профилактики тошноты и рвоты **рекомендуется** применение противорвотных препаратов (блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов, антагонисты NK-1 рецепторов (A04AD: Другие противорвотные препараты), стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (метоклопрамид**), анксиолитиков, антипсихотических средств, ингибиторов протонного насоса, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов [88–90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: выбор метода профилактики тошноты и рвоты определяется эметогенностью режима терапии, индивидуальным порогом тошноты и рвоты, сопутствующими заболеваниями.

- Пациентам с ЛХ при проведении курсов химиоиммунотерапии с высоким риском фебрильной нейтропении, превышающем 20% или с промежуточным риском ФН 10–20% с наличием факторов риска (возраст >65 лет; тяжелые сопутствующие заболевания; почечная, печеночная недостаточность; гемоглобин менее 12 г/дл; недостаточное питание; длительная нейтропения или ФН в анамнезе; отсутствие антимикробной профилактики; ECOG \geq 2; открытые раны или раневая инфекция; недавние обширные хирургические вмешательства; женский пол; химиолучевая терапия; цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга; ВИЧ инфекция) **рекомендуется** первичная профилактика фебрильной нейтропении препаратами Г-КСФ группы L03AA по АТХ классификации [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: профилактическое назначение колониестимулирующих факторов (Г-КСФ): филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надир или пациентам старше 18 лет пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей.

- Пациентам с ЛХ после зафиксированного ранее эпизода ФН, дозолимитирующей афебрильной нейтропении (после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы) **рекомендована** вторичная профилактика фебрильной нейтропении препаратами Г-КСФ группы L03AA по АТХ классификации [91]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: профилактическое назначение колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим** 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов и до восстановления

нормального числа нейтрофилов после надира или пациентам старше 18 лет пэгфилграстим в дозе 6 мг или эмпэгфилграстим** в дозе 7,5 мг подкожно для больных старше 18 лет, однократно, не менее чем через 24 часа после окончания введения противоопухолевых препаратов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей.

- Пациентам с ЛХ с планируемыми интенсивными режимами химиотерапии **рекомендуется** устанавливать центральный венозный катетер для проведения ХТ и сопроводительной терапии (см. раздел 7.10) [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Пациентам с ЛХ с выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемией (перенесенная тяжелая инфекция, IgG <4 г/л) **рекомендовано** проведение заместительной терапии #иммуноглобулином человека нормальным** 0,2–0,4 г/кг в/в каждые 3–4 недели в течение 12 месяцев для лечения вторичного иммунодефицита [93, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- Пациентам с ЛХ и факторами риска тромботических осложнений с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений **рекомендуется** применение антикоагулянтов (В01 Антитромботические средства по АТХ классификации), методов физического воздействия (компрессионный трикотаж, пневмомассаж конечностей) [95, 96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с ЛХ при проведении цитотоксической химиотерапии при риске развития или при развитии мукозита полости рта или других отделов ЖКТ **рекомендуется** с профилактической и лечебной целью применение местных и/или

системных анальгетиков (M01A: Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВС)), противодиарейных средств (A07:

Противодиарейные, кишечные противовоспалительные / противомикробные препараты), аналогов соматостатина синтетических (H01CB: Соматостатин и аналоги), антибактериальных и противогрибковых препаратов (J01: Антибактериальные препараты системного действия, J02 Противогрибковые препараты системного действия), антидепрессантов, препаратов глютаминовой кислоты (A16AA Аминокислоты и их производные); в тяжелых случаях — установка назогастрального зонда [97, 98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *выбор метода профилактики и лечения мукозита определяется степенью тяжести и локализацией поражения слизистой ЖКТ.*

- Пациентам с ЛХ при проведении цитотоксической химиотерапии для профилактики водно-электролитных нарушений **рекомендуется** нутритивная поддержка комплексами микроэлементов для парентерального введения, растворами кристаллических аминокислот, растворами углеводов, жировыми эмульсиями, готовыми сбалансированными смесями для перорального приёма (полимерные, олигомерные) в зависимости от вида нарушения питания (V06D: Другие продукты лечебного питания, V05BA: растворы для парентерального питания) [99, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Женщинам детородного возраста с впервые выявленной ЛХ, которым планируется химиотерапия с использованием интенсивных программ терапии BEACOPP эскалированный, BEACOPP-14, EACOPP-14 перед началом лечения **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный для обсуждения вопроса о выборе тактики защиты яичников [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Для пациентов с ЛХ детородного возраста **рекомендуется** обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ооцитов/эмбрионов перед началом терапии [101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Для пациенток с ЛХ — девочек и молодых женщин в педиатрической практике, у которых планируется лучевая терапия на подвздошную область, **рекомендуется** рассмотрение вопроса о необходимости гомолатеральной овариопексии для защиты яичников [102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой. Процедура выполняется врачом-хирургом после консультации врача-радиолога до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

- Пациентам с ЛХ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [103, 104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Всем пациентам с ЛХ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

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

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

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

- Всем пациентам с ЛХ на протяжении всей жизни пациента — как в период лечения, так и вне лечения — **рекомендуется** соблюдать предписания врача-гематолога или врача-онколога по лечению, избегать провоцирующих заболевание факторов, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляцию и физиотерапевтические методы лечения, женщинам детородного возраста в полной ремиссии заболевания придерживаться тактики планирования беременности [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года — каждые 6 месяцев, в дальнейшем — ежегодно, после 5 лет — каждые 2 года [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости (комплексное) и периферических лимфатических коллекторов. Для пациентов, получавших антрациклины (L01DB Антрациклины и родственные соединения) и блеомицин** в сочетании с облучением средостения — исследование функции сердца и легких.

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику, представленному в табл. 5.1 [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
визуальный осмотр терапевтический, пальпация терапевтическая и аускультация терапевтическая	4–8х	4–8х	4х	2х	2х	Индивидуально

Общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов в крови, дифференцированны м подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов	4х	4х	2х	2х	2х	
исследование неспровоцированны х дыхательных объемов и потоков (ФВД)	1х	Индивидуально				

ультразвуковое исследование лимфатических узлов (ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)) и органов брюшной полости (комплексное)	4х	4х	2х	2х	2х	
Спиральная КТ шеи/КТ органов грудной полости для I–II + КТ органов брюшной полости/органов малого таза для III–IV стадий, МРТ	2х	2–1х	1х	1х	1х	
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови Исследование уровня общего трийодтиронина (Т3) в крови, Исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови	1х	1х	1х	1х	1х	
Регистрация электрокардиограмм ы/Эхокардиография		1х			1х	

- Всем пациентам, достигшим ПР после лечения по поводу ЛХ, включавшего лучевую терапию на область шейно-надключичных лимфатических коллекторов, **рекомендуется** ежегодно в течение 5 лет исследование функции щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови) и при необходимости — прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный [1, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** скрининг поздних эффектов терапии (см. табл. 5.2), скрининг органных осложнений проведенного лечения (см. табл. 5.3) и скрининг по кардиотоксическим эффектам (в зависимости от проведенного лечения и возраста пациента — см. табл. 5.4) [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий:

Таблица 5.2. Скрининг поздних эффектов противопалищной терапии

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес.)	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) (Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный) • ежемесячное самообследование молочных желез <ul style="list-style-type: none"> • общий (клинический) анализ крови + исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ) • Прицельная рентгенография органов грудной клетки/Спиральная КТ шеи/КТ органов грудной полости для I–II + КТ органов брюшной полости/органов малого таза для III–IV стадий <ul style="list-style-type: none"> • Регистрация ЭКГ/эхоКГ/ Холтеровское мониторирование сердечного ритма, исследование уровня лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови, Исследование уровня общего эстрадиола в крови / Исследование уровня общего тестостерона в крови, Исследование уровня общего трийодтиронина (Т3) в крови, Исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови
--	--

2 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес. (Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный) • ежегодно — исследование молочных желез, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. (Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный) • ежегодно — исследование молочных желез, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	То же
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Таблица 5.3. Скрининг органных осложнений проведенного лечения

Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет после лучевой терапии или с 25-летнего возраста.
Болезни щитовидной железы	Пациенты после облучения 25 Гр и выше — группа риска развития узлов и рака, после уже 20 Гр — риск гипотиреоза. Ежегодный осмотр и исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови для всех.
Болезни легких	Пациенты после облучения гр. клетки и блеомицина** — группа риска. прицельная рентгенография органов грудной клетки и исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (ФВД) базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал лучевую терапию — в группе риска рака кожи. Ежегодный осмотр с напоминанием о солнцезащитных мероприятиях
Бесплодие или недостаточность яичников	Выше всего риск у мужчин, получавших 3 или более циклов с прокарбазином**, более 7,5 г/м циклофосфамида** или облучение таза/яичек

	<p>Менархе чаще всего наступает, но изменение уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола могут говорить о незрелой функции яичников.</p> <p>У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны и фолликулостимулирующий гормон повышен</p>
--	--

Таблица 5.4. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

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

6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

Показания для плановой госпитализации:

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

Показания для экстренной госпитализации:

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

Показания к выписке пациента из стационара:

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

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

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

7.1 Общие требования к морфологической диагностике лимфомы

Ходжкина

До биопсии лимфатического узла необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить выполнение биопсии у пациентов хроническим лимфолейкозом, моноклональным В-клеточным лимфоцитозом, острыми лейкозами, при лимфоцитозе инфекционной (HIV, EBV, CMV-инфекции, коклюш, вирусные гепатиты, токсоплазмоз и др.) или другой этиологии (поствакцинальный, лекарственная реакция, курение, тимомы, «стрессорный» лимфоцитоз).

Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливают на основании морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного или операционного материала. В части случаев необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов является дополнительным методом исследования и не может служить достаточным основанием для диагноза лимфомы и ее нозологической верификации.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала эксцизионной биопсии лимфатического узла или инцизионной/эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала, при обязательном предоставлении врачу-патологоанатому выписки из амбулаторной карты/истории болезни пациента. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси категорически не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах, тяжесть состояния пациента) при обосновании невозможности выполнения эксцизионной биопсии (отраженном в медицинской документации), объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор»-) биопсии. Пригодным для исследования является биоптат диаметром не менее 16 G, при длине опухолевого инфильтрата в ткани не менее 1,5 см. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала. Разделение материала между различными лабораториями категорически недопустимо. Протокол морфологического и иммуногистохимического исследования должен содержать:

1. Макроскопическое описание материала, присланного для исследования; при исследовании готовых блоков и микропрепаратов в протоколе должны быть указаны количество и идентификационные номера всех присланных объектов.
2. Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный и т. п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная/бластоидная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов. Для кЛХ варианта нодулярный склероз необходимо описание наличия, характера и выраженности фиброзного компонента и клеточного состава нодулей. Для НЛПЛХ необходимо описание клеточного состава нодулей и указание на наличие/отсутствие фиброзного компонента.
3. Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях с антителами к TdT, BCL-6, Cyclin D1; цитоплазмы — в реакциях на CD79a; гранулярная цитоплазматическая реакция — цитотоксические молекулы; окрашивание цитоплазмы или мембраны — в реакциях с антителами к CD3, тяжелым или легким цепям иммуноглобулинов; мембраны — в реакциях на CD20, CD10), интенсивность, особенности иммуногистоархитектоники. Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.
4. Патоморфологическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей редакцией классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2017 г.).

Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) у пациентов, не выполнивших ПЭТ-КТ при первичной диагностике, является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально.

Морфологическое исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) для исключения специфического поражения костного мозга при кЛХ не рекомендуется, так как неинформативно и не заменяет гистологического исследования трепанобиоптата.

Показания к трепанобиопсии для кЛХ и НЛПЛХ описаны в разделе 2.5.

При наличии в общем (клиническом) анализе крови или цитологическом исследовании мазка костного мозга (миелограмме) лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях для проведения дифференциальной диагностики ЛХ с другими крупноклеточными лимфомами необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитофлуориметрии. Проточная цитофлуориметрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитофлуориметрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигльной пункции лимфатических узлов.

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

При рецидиве или прогрессировании заболевания настоятельно рекомендуется выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или экстранодальных очагов. Биопсию желательно выполнять с учетом результатов ПЭТ/КТ — из очага с максимальным накоплением РФП (флуорезоксиглюкоза [18F]). Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии, за исключением случаев ПЭТ-негативных резидуальных образований при ЛХ. Проведение повторной биопсии патологического очага является обязательным при первично-резистентном течении или рецидиве заболевания в целях подтверждения диагноза или верификации опухолевой трансформации, а также исключения второй опухоли, инфекционного процесса.

Повторная аспирация и трепанобиопсия костного мозга выполняются для плановой оценки результатов лечения и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки. Аспират костного мозга может быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений миелопоэза.

7.2 Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ЛХ

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

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

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция), CD19 (мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным признаком, позволяющим отличить ЛХ от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии CD79а, BCL-6, В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (в части случаев наблюдается слабая ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

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

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической ЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые (LP-) клетки интенсивно экспрессируют CD20, PAX-5, Oct-2 и другие В-клеточные антигены, их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ T_{HH}-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует. В редких случаях отмечается aberrantность иммунофенотипа опухолевых клеток (например, слабая экспрессия или отсутствие BoB.1 или Oct-2 или Oct-3 или CD79а или PAX-5, или экспрессия CD30.

Таблица 7.2.1 Морфологическая классификация ЛХ ВОЗ, 2017 г.

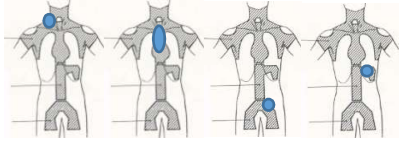
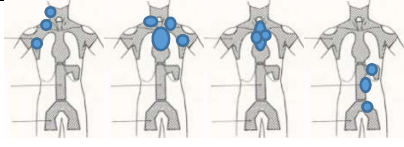
Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
---------------------	----------	--

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

7.3 Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ у пациентов старше 18 лет

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (модификация Cotswold) (табл. 7.3.1).

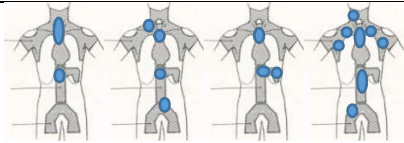
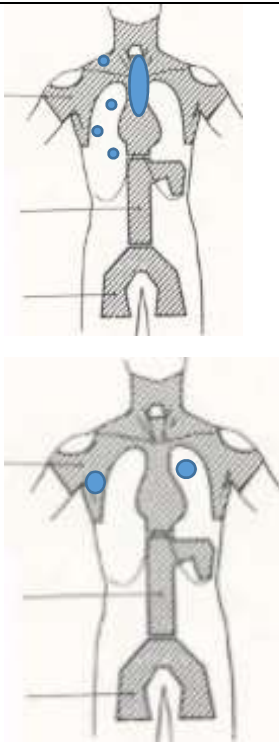
Таблица 7.3.1 Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	<ul style="list-style-type: none"> Поражение одной лимфатической зоны (рис. 7.3.1) или структуры¹ 	
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> Поражение двух или более² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы³ 	

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

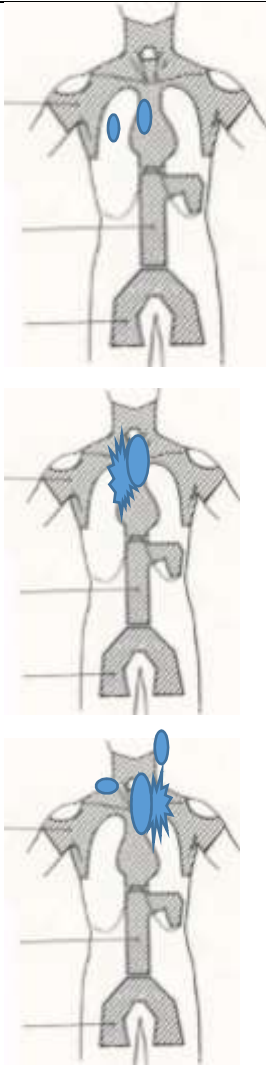
² При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 7.3.1) (например, стадия II₄).

³ Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

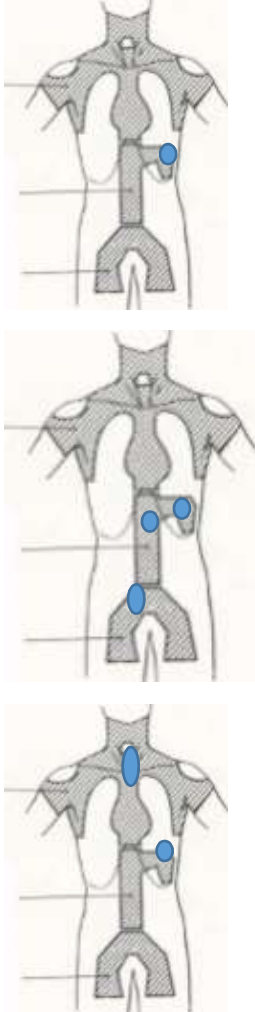
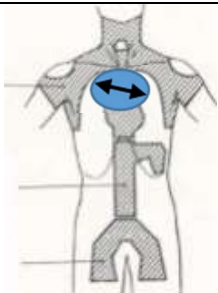
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы⁴ 	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов Поражение печени и/или костного мозга 	
Для всех стадий		
A	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие признаков В-стадии 	
B ⁵	<p>Один или более из следующих симптомов интоксикации:</p> <ul style="list-style-type: none"> Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления Ночные профузные поты Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев 	

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

⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

E ⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I–II стадиях): • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только региональных лимфатических узлов • При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани 	
----------------	---	---

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

S	<ul style="list-style-type: none"> Поражение селезенки (при I–III стадиях) 	
X ⁷	<ul style="list-style-type: none"> Массивное (bulky) опухолевое поражение — очаг более 10 см в диаметре или медиастинально–торакальный индекс⁸ более 1/3 	

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

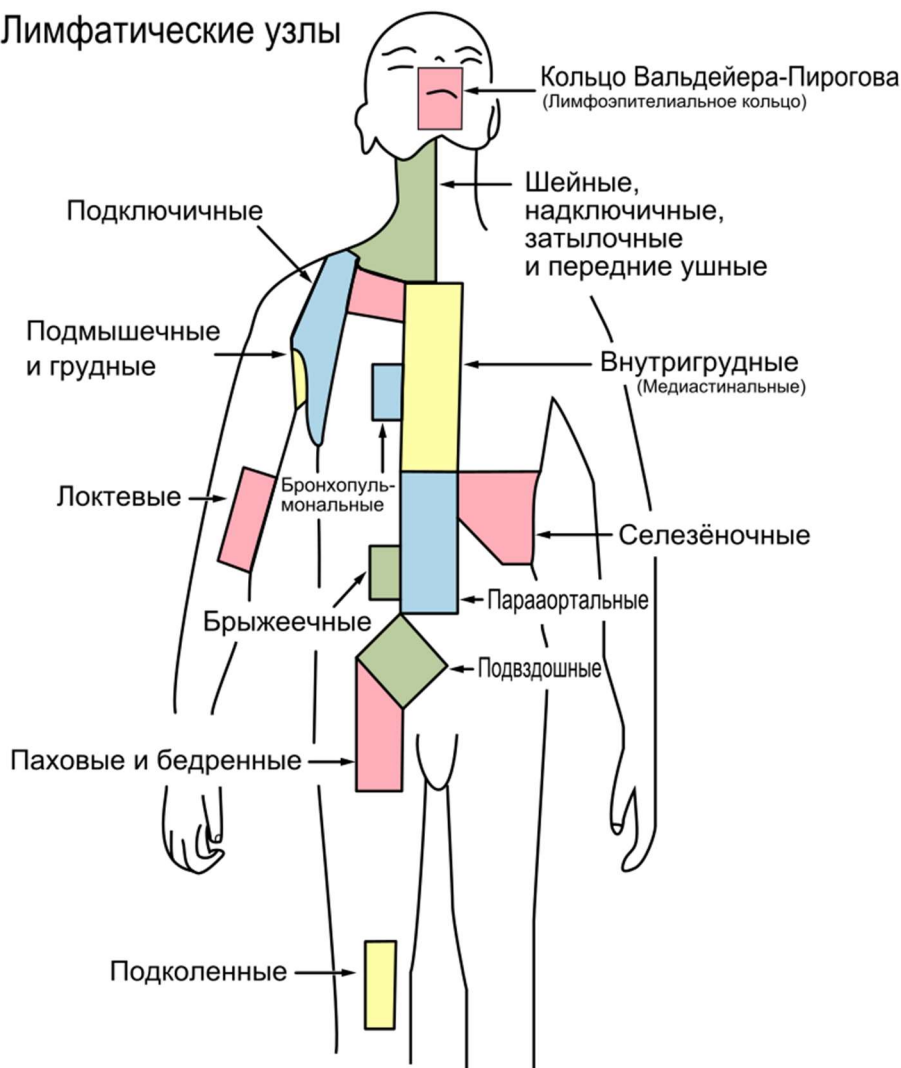
⁸ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5–6 на стандартных прямых рентгенограммах.



При установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor используется понятие «зона» (zone) — рис 7.3.1

Рисунок 7.3.1 Зоны лимфатических коллекторов

Лимфатические узлы



Независимо от стадии, общая практика выбора терапии заключается в выделении двух больших групп больных:

- группа с ограниченным (стадии I и II, без массивного поражения) объемом опухоли;
- группа с распространенным (стадии III или IV) заболеванием, к которой также относятся больные со II стадией и массивным (bulky) поражением.

Массивное поражение при II стадии считается ограниченным или распространенным в зависимости от наличия или отсутствия ряда факторов риска.

Обозначение E для экстранодального поражения актуально только в двух случаях: для констатации ограниченного экстранодального поражения при отсутствии поражения лимфатических узлов (IE) или у пациентов со II стадией заболевания и непосредственным распространением опухоли на прилежащие к пораженным лимфатическим узлам ткани. Обозначение E, так же, как и обозначение X (bulky), не используются у пациентов с распространенными III или IV стадиями заболевания.

Таблица 7.3.2. Пересмотренная система стадирования для первичных нодальных лимфом (Лугано, 2014) [106]

Стадии	Зоны поражения	Экстранодальный (E) статус
Локальные: I	Один л/узел или группа соседних л/узлов в одной зоне	Одиночное экстранодальное поражение без вовлечения л/узлов
II	Две или больше зон лимфатических коллекторов по одну сторону диафрагмы	Стадия I или II по нодальному распространению с ограниченным прилежащим (к пораженным л/узлам) экстранодальным вовлечением
II bulky*	II, как указано выше, с массивным поражением л/узлов	Не используется
Распространенные: III	л/узлы по обе стороны диафрагмы; л/узлы выше диафрагмы с вовлечением селезенки	Не используется
IV	дополнительное, не прилежащее (к пораженным л/узлам) экстралимфатическое поражение	Не используется
* Лечить ли II bulky стадию, как локальную или распространенную следует определять по гистологии или числу прогностических факторов		

После завершения стадирования пациент должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии (табл. 7.3.3) согласно критериям Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSG). В группе пациентов с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ; табл. 7.3.4).

Таблица 7.3.3 Прогностические группы при лимфоме Ходжкина для пациентов старше 18 лет

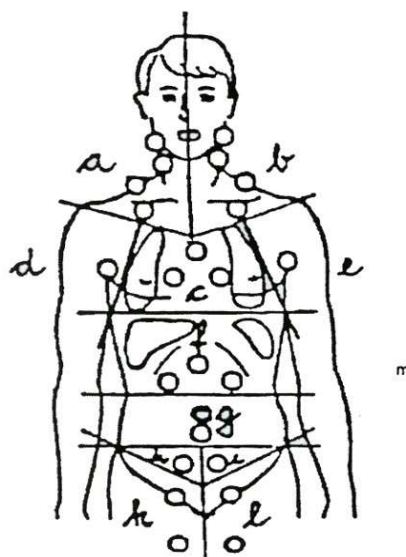
Схема определения прогностической группы и выбора терапии по критериям GHSG.

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

*При определении прогностической группы используется понятие «область поражения», которое может включать несколько зон (рис. 7.3.2):

- a. правые шейные + правые над-/подключичные лимфатические узлы;
- b. левые шейные + левые над-/подключичные лимфатические узлы;
- c. лимфатические узлы правого/ левого корня + медиастинальные;
- d. правые подмышечные лимфатические узлы;
- e. левые подмышечные лимфатические узлы;
- f. верхние абдоминальные лимфатические узлы (ворот печени, ворот селезенки, чревные);
- g. средние абдоминальные лимфатические узлы (парааортальные и мезентериальные);
- h. правые подвздошные лимфатические узлы;
- i. левые подвздошные лимфатические узлы;
- j. правые паховые + бедренные лимфатические узлы;
- k. левые паховые + бедренные лимфатические узлы.

Рисунок 7.3.2 Области лимфатических коллекторов для определения прогностической группы по системе GHSG



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

*** Массивные л/у в средостении — максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки или более 10 см по максимальному диаметру конгломерата

Таблица 7.3.4 Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1)
<ul style="list-style-type: none"> • Альбумин < 40 г/л • Гемоглобин < 105 г/л • Мужской пол • Возраст ≥ 45 лет • Стадия IV • Лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ • Лимфопения < 8% при подсчете формулы крови или $< 0,6 \times 10^9/\text{л}$

7.4 Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ у пациентов моложе 18 лет

Исходя из факторов риска, пациенты моложе 18 лет делятся на терапевтические группы (табл. 7.4.1):

Таблица 7.4.1 Определение терапевтических групп (риска) для пациентов до 18 лет.

Фактор риска	Стадия Ann-Arbor		
	I, IIA	IIB, IIIA	IIIB, IV
Нет	TL-1	TL-2	TL-3
СОЭ>30мм/ч	TL-2		
Объем>200мл			
Е-поражения			

7.5. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [81].

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. $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см
 - b. $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5–1,1 см
3. Печень, селезенка, если были поражены и 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.

Для ЛХ ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 3 месяцев после окончания всей программы лечения или констатируется дальнейшее улучшение.

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

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны

увеличиваться в течение более чем 3 месяцев после окончания всей программы лечения.

2. По другим показателям — соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.
2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.
3. В случае исходного поражения костного мозга статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация

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

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

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

7.6. Общие принципы ЛТ у пациентов с ЛХ

Лучевая терапия у первичных пациентов с ЛХ является компонентом комбинированного иммуно-химиолучевого лечения, используется с целью консолидации ремиссии, достигнутой в результате проведения лекарственной терапии, с лечебной целью. Параметры лучевой терапии определяются в зависимости от первичной распространенности процесса – поражения лимфатических узлов, вовлечения и локализации экстранодальных очагов, объема остаточной опухоли. Объем облучения ограничен чаще всего исходно визуализируемыми лимфатическими узлами и экстранодальными очагами (involved sites). Определение исходных очагов поражения должно осуществляться с использованием компьютерной томографии шеи, органов грудной полости, брюшной полости и малого таза (с внутривенным болюсным контрастированием), позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с опухолютропными РФП Флудезоксиглюкозой [18F]. Данные исследования должны проводиться и после завершения медикаментозного лечения для определения объема и дозы предстоящего облучения. Используемая в настоящее время технология планирования (3Д, 4Д) позволяет более точно определять границы опухоли и, соответственно, уменьшать размеры полей облучения.

При лимфомах ранних стадий, когда поражение ограничено лимфатическими узлами, а лучевая терапия используется для консолидации ремиссии, целесообразно применение объема облучения вовлеченных мест (ISRT). При отсутствии полной регрессии опухоли может быть использовано дополнительно локальное облучение ПЭТ-позитивных опухолевых очагов ("буст"). При планировании облучения медицинским физиком должны быть рассчитаны гистограмма "доза-объем" и вероятность осложнений со стороны нормальных тканей, которые должны быть учтены врачом-радиотерапевтом при принятии окончательного плана облучения.

Передовые технологии ЛТ, такие как ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевая терапия с задержкой дыхания на вдохе, ЛТ с визуализацией (IGRT) или протонная терапия, демонстрируют значительные и клинически значимые преимущества в снижении дозовой нагрузки на органы риска (такие как: сердце (включая коронарные артерии и клапаны), легкие, почки, спинной мозг, пищевод, костный мозг, молочные железы, желудок, мышцы, мягкие ткани, слюнные железы) и снижают риск позднего повреждения нормальных тканей при одновременном достижении основной цели лечения - локального контроля опухоли.

Достижение высококонформного распределения доз особенно важно для пациентов, которым проводится лучевая терапия с лечебными целями или у которых после ее завершения ожидается большая продолжительность жизни. Так, при лимфоме средостения целесообразно использование 4D-КТ для планирования программы облучения, применение методики с задержкой дыхания на глубоком вдохе.

Проведение высокоточной лучевой терапии требует точного определения мишени, отступов на клинический и планируемый объёмы, тщательного мониторинга во избежание «географического» промаха. Для обеспечения этой гарантии может потребоваться периодически проводимая визуализация СВСТ (Cone-beam computed tomography). При выборе программ облучения следует придерживаться рекомендаций по ограничению дозы для нормальных тканей QUANTEC

Дистанционную лучевую терапию целесообразно осуществлять на линейном ускорителе электронов. Режим облучения — классический — ежедневно, 5 раз в неделю, разовая доза — 2,0 Гр, суммарная доза — 30–46 Гр в зависимости от клинической ситуации.

Лучевую терапию следует начинать через 4–5, но не более 6 недель после завершения иммунохимио- или химиотерапии

7.7. Особенности планирования дозы ЛТ на критические структуры при облучении пациентов младше 18 лет.

Костная система.

Радиочувствительность является наибольшей у детей младшего возраста (до 6 лет) и в препубертатном периоде (11–13 лет). Следует ограничивать дозу на ростовые пластинки трубчатых костей (не более 20 Гр). Несимметричное облучение осевого скелета может привести к кифозу или сколиозу, тогда как симметричное облучение приводит к уменьшению роста. Чтобы избежать развития сколиоза облучение позвоночника на всем протяжении РТВ должно быть симметричным. Не допустимо создавать градиент дозы в телах позвонков более 20%. [170]

Легкие.

Толерантность легких у детей малоизучена и, по-видимому, существенно не различается у взрослых и детей школьного возраста. Доза, указанная в данных рекомендациях (12–15 Гр) для тотального облучения легкого с малой вероятностью может привести к значительному ухудшению функции легких. Тем не менее,

облучение всего легкого в дозе 12 Гр у детей младше 6 лет может привести к постоянному снижению жизненной емкости легких [170]

Сердце.

Нарушение функции миокарда и артерий может произойти после длительного латентного периода (20 лет и более) как отдаленное последствие радиационно–индуцированной пролиферации эндотелия. Нет четкой информации о влиянии возраста на момент облучения. Облучение сердца должно быть максимально сокращено, особенно в сочетании с применением кардиотоксических антрациклинов, которые могут снизить общую толерантность сердца. Возможен фиброз и кальциноз клапанов вплоть до образования пороков. Таким образом, облучаемый объем сердца и доза на сердце должны быть сведены к минимуму. Не рекомендуется превышение дозы на сердце 30 Гр. [170]

Молочные железы.

Поздних неблагоприятных детерминированных эффектов на полностью развитые молочные железы не следует ожидать. В то же время, неразвитые ювенильные молочные железы обладают высокой радиочувствительностью. После облучения неразвитой молочной железы в дозе от 5 до 10 Гр, может возникнуть гипоплазия или аплазия всей молочной железы или ее части в подростковом возрасте. [170]

Щитовидная железа.

У пациентов может развиваться субклинический гипотиреоз после латентного периода 3–4 года или более после облучения органа в дозе 20 Гр или более. Субклинический гипотиреоз может разрешиться спонтанно и потребность проведения терапии в данном случае является спорной. Риск снижения функции щитовидной железы возрастает с увеличением дозы облучения до 30 Гр и может привести к клиническому гипотиреозу, который потребует проведения заместительной гормональной терапии. [170]

Яички.

Яички являются наиболее радиочувствительным органом. Доза 1–2 Гр может привести к необратимому нарушению сперматогенеза. Поэтому яички должны быть защищены во время облучения подвздошной и/или паховой областей с помощью современных методик облучения или путем прямого экранирования. [170]

Яичники.

После накопленной дозы 5–10 Гр в яичниках индуцируется гибель клеток ооцитов, что приводит к бесплодию. Эндокринная недостаточность возникает после достижения более высоких доз (около 10–15 Гр). В таких случаях может потребоваться заместительная гормональная терапия в зависимости от гормонального статуса в пубертатный период. Чтобы избежать нарушения функции яичников, по крайней мере один яичник должен быть защищен от действия в том числе и рассеянного излучения. Рекомендуется рассмотреть оперативное выведение яичников из поля предполагаемого облучения (овариопексия). [170]

Вторичные опухоли

Лучевая терапия в детском возрасте увеличивает риск развития широкого спектра вторичных опухолей. Наиболее часто встречается рак молочной железы у женщин, которым в детском возрасте проводилась лучевая терапия на область средостения и подмышечные области. В связи с этим рекомендуется регулярное обследование молочных желез на выявление рака у женщин старше 25 лет или через 8 лет после проведения ЛТ. После облучения шейных лимфоузлов повышается риск развития опухолей, в т. ч. злокачественных, щитовидной железы.

7.8. Инфузионная терапия у пациентов с лимфомой Ходжкина

Пациентам с ЛХ при проведении цитотоксической терапии, для профилактики синдрома лизиса опухоли, при развитии дегидратации, инфекционных, токсических и геморрагических осложнений, электролитных нарушениях, рекомендуется проведение инфузионной терапии [173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

7.9. Применение компонентов донорской крови у пациентов с ЛХ

Пациентам с ЛХ при проведении цитотоксической химиотерапии, при развитии геморрагических, инфекционных осложнений, анемии, тромбоцитопении, индуцированных проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями, при выполнении различных манипуляций (трепанобиопсия, спинномозговая пункция, установка ЦВК и пр.) в условиях тромбоцитопении, рекомендуется заместительная гемотрансфузионная терапия тромбоконцентратом, эритроцитной взвесью, свежезамороженной плазмой (СЗП), факторами свертывания крови VIII (B02BD по АТХ классификации), ингибиторами протеаз, антифибринолитическими средствами (B02A по АТХ классификации) [174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Медицинские показания к применению компонентов донорской крови могут быть определены как у пациентов с впервые выявленным заболеванием, так и у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением ЛХ.

У пациентов с впервые выявленным заболеванием трансфузии компонентов донорской крови чаще всего выполняют при проведении интенсивных режимов химиотерапии I линии (BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 или EACOPP-14). При рецидиве/рефрактерном течении ЛХ компоненты донорской крови используются в основном при проведении предтрансплантационной химиотерапии, а также после выполнения аутологичной или аллогенной трансплантации.

При гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови (лейкозы, лимфомы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия и др), с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, возможно использование компонентов крови со следующими характеристиками:

- о лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1×10^6 клеток;
- о облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр);
- о ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов;
- о после исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов

7.10. Обеспечение сосудистого доступа у пациентов с ЛХ

Пациентам с ЛХ при проведении цитотоксической химиотерапии, при развитии токсических и инфекционных осложнений, при электролитных нарушениях, при необходимости проведения заместительной гемотрансфузионной терапии, взятия образцов крови и пр. рекомендуется обеспечение сосудистого доступа [175].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

7.11. Лечение пациента с ЛХ в отделении реанимации и интенсивной терапии

У пациентов с ЛХ на различных этапах лечения могут развиваться критические состояния, требующие перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Критическими синдромами, требующими перевода в ОРИТ являются: сепсис, септический шок (СШ), ОДН, ОПН, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому или геморрагическому типу, жизнеугрожающее нарушение сердечного ритма, массивное желудочно-кишечное кровотечение. В очень редких случаях при лечении впервые диагностированной ЛХ может развиваться синдром массивного лизиса опухоли, сопровождающийся острой почечной недостаточностью, метаболическими нарушениями, ОДН.

Для лечения жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ЛХ в ОРИТ чаще всего используют следующие методы поддержания жизнеобеспечения: ИВЛ, вазопрессорная терапия и заместительная почечная терапия [176, 177].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	У пациента с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов в крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов	Да/Нет
2.	У пациента с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	креатина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего кальция в крови	
3.	У пациента при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена компьютерная томография шеи, органов грудной полости, брюшной полости и малого таза (с внутривенным болюсным контрастированием) либо (при наличии противопоказаний к КТ либо при невозможности выполнения КТ) прицельная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, ультразвуковое исследование лимфатических узлов (ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)) и органов брюшной полости (комплексное)	Да/Нет
4.	Пациенту с подозрением на ЛХ выполнена биопсия (взятие биопсийного материала) лимфатического узла либо другого очага поражения, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза	Да/Нет
5.	Пациенту с ЛХ после 2 и 4 циклов химиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения выполнена оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом	Да/Нет

Список литературы

1. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 9–27.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
4. Демина Е.А. et al. Лимфома Ходжкина // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 28–43.
5. Kennedy-Nasser A.A., Hanley P., Bollard C.M. Hodgkin disease and the role of the immune system // Pediatric Hematology and Oncology. NIH Public Access, 2011. Vol. 28, № 3. Р. 176–186.
6. Good R.A. Relations between immunity and malignancy. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1972. Vol. 69, № 4. Р. 1026–1032.
7. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Лимфомы и беременность // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 143–150.
8. Демина Е.А. et al. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОРР-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России»). // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017. Vol. 10, № 4. Р. 443–452.

9. Eichenauer D.A. et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2018. Vol. 29, № Suppl 4. P. iv19–iv29.
10. Sieniawski M. et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: A report of the German Hodgkin Study Group (GHSg) // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 1. P. 71–76.
11. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин // *Клиническая онкогематология*. 2013. Vol. 6, № 3. P. 258–273.
12. Kanoun S., Rossi C., Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in hodgkin lymphoma: Current usefulness and perspectives // *Cancers*. 2018.
13. Gallamini A. et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial // *J Clin Oncol*. 2018. Vol. 36, № 5. P. 454–462.
14. Johnson P. et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma // *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2016. Vol. 374, № 25. P. 2419–2429.
15. Borchmann P. et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group // *Lancet*. 2017. Vol. 390, № 10114. P. 2790–2802.
16. Casasnovas R.O. et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study // *Lancet Oncol*. 2019. Vol. 20, № 2. P. 202–215.
17. Yokoyama K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients // *Keio Journal of Medicine*. Keio University School of Medicine, 2015. Vol. 64, № 3. P. 37–43.
18. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
19. Adams H.J.A., Nievelstein R.A.J., Kwee T.C. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma // *Blood Rev*. Churchill Livingstone, 2015. Vol. 29, № 6. P. 417–425.

20. Voltin C.-A. et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18 // *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29, № 9. P. 1926–1931.
21. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Дорохина Е.И. Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина // *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. 2018. P. 39–56.
22. Engert A. et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial // *Journal of Clinical Oncology*. 2007.
23. Meyer R.M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma // *New England Journal of Medicine*. 2012.
24. Baues C. et al. Involved-Field Radiation Therapy Prevents Recurrences in the Early Stages of Hodgkin Lymphoma in PET-Negative Patients After ABVD Chemotherapy: Relapse Analysis of GHSG Phase 3 HD16 Trial // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021. Vol. 111, № 4. P. 900–906.
25. Allen P.B., Gordon L.I. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors // *Clinical Medicine Insights: Oncology*. SAGE Publications Ltd, 2017. Vol. 11.
26. 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.
27. Von Tresckow B. et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial // *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 30, № 9. P. 907–913.
28. Hoppe B.S. et al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012. Vol. 84, № 2. P. 449–455.
29. Hoppe B.S. et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma // *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28, № 9. P. 2179–2184.
30. Tseng Y.D. et al. Evidence-based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee

- // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc., 2017. Vol. 99, № 4. P. 825–842.
31. Engert A. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. // Lancet. 2012. Vol. 379, № 9828. P. 1791–1799.
 32. Sieber M. 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 // Journal of Clinical Oncology. 2003. Vol. 21, № 9. P. 1734–1739.
 33. Gallamini A. et al. Consolidation radiotherapy could be omitted in advanced Hodgkin lymphoma with large nodal mass in complete metabolic response after ABVD. Final analysis of the randomized HD0607 trial // Hematol Oncol. Wiley, 2019. Vol. 37. P. 147–148.
 34. Barrington S.F. et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study // Blood. American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 12. P. 1531–1538.
 35. Wedgwood A., Younes A. Prophylactic use of filgrastim with ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens for Hodgkin lymphoma. // Clin Lymphoma Myeloma. 2007. Vol. 8 Suppl 2. P. S63-6.
 36. Engel C. et al. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). // Ann Oncol. 2000. Vol. 11, № 9. P. 1105–1114.
 37. Hoppe R.T. et al. Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1.2023. 2022. 95 p.
 38. Yahalom J. et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: Field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group // Int J Radiat Oncol Biol Phys. Elsevier Inc., 2015. Vol. 92, № 1. P. 11–31.
 39. Connors J.M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma // New England Journal of Medicine. N Engl J Med, 2018. Vol. 378, № 4. P. 331–344.
 40. Ansell S.M. et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma // N Engl J Med. N Engl J Med, 2022. Vol. 387, № 4. P. 310–320.

41. Mauz-Körholz C. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study // *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28, № 23. P. 3680–3686.
42. Dörffel W. et al. Treatment of children and adolescents with hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95 // *Journal of Clinical Oncology*. 2013. Vol. 31, № 12. P. 1562–1568.
43. Hudson M.M., Constone L.S. Refining the role of radiation therapy in pediatric hodgkin lymphoma. // *American Society Of Clinical Oncology Educational Book / ASCO. American Society Of Clinical Oncology. Meeting. From the Department of Oncology, Division of Cancer Survivorship, St. Jude's Children's Research Hospital, Memphis, TN; Departments of Radiation Oncology and Pediatrics, Philip Rubin Center for Cancer Survivorship, James P. Wilmot Cancer Center at University of Rochester Medical Center, Rochester, NY; American Society of Clinical Oncology*, 2012. P. 616–620.
44. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). 1999. 1–62 p.
45. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Том 4. Гематология и онкология детского возраста / ed. Коколина В.Ф., Румянцев А.Г. Медпрактика-М., 2004. 792 p.
46. Borchmann S., Engert A., Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients // *Current Opinion in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2018. Vol. 30, № 5. P. 308–316.
47. Thyss A. et al. Hodgkin's lymphoma in older patients: An orphan disease? // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. Università Cattolica del Sacro Cuore*, 2014. Vol. 6, № 1. P. 1–10.
48. Капланов К.Д. et al. Программа IVDG — возможный выбор первой линии терапии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями // *Клиническая онкогематология*. 2017. Vol. 10, № 3. P. 358–365.
49. Fedele R. et al. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. // *J Immunol Res*. 2015. Vol. 2015. P. 968212.

50. Nikolaenko L., Chen R., Herrera A.F. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. // *Ther Adv Hematol*. 2017. Vol. 8, № 10. P. 293–302.
51. Mohty M. et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. 2014.
52. Moskowitz A.J. et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 23. P. 4934–4937.
53. Moskowitz C.H. et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. // *Blood*. 2018. Vol. 132, № 25. P. 2639–2642.
54. Chen R. et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. // *Blood*. 2016. Vol. 128, № 12. P. 1562–1566.
55. Younes A. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. // *Lancet Oncol*. 2016. Vol. 17, № 9. P. 1283–1294.
56. Chen R. et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087 // *Blood*. American Society of Hematology, 2019. Vol. 134, № 14. P. 1144–1153.
57. Rashidi A., Ebadi M., Cashen A.F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. // *Bone Marrow Transplant*. 2016. Vol. 51, № 4. P. 521–528.
58. Peggs K.S. Should all patients with Hodgkin lymphoma who relapse after autologous SCT be considered for allogeneic SCT? // *Blood Adv*. American Society of Hematology, 2018. Vol. 2, № 7. P. 817–820.
59. Mussetti A. et al. Synchronizing the use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in checkpoint blockade therapy for Hodgkin lymphoma // *Expert Rev Hematol*. *Expert Rev Hematol*, 2021. Vol. 14, № 9. P. 809–818.
60. Lepik K. V. et al. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40 mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma // *Hemasphere*. *Hemasphere*, 2020. Vol. 4, № 5. P. e480.

61. Chan T.S.Y. et al. Low-dose pembrolizumab and nivolumab were efficacious and safe in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: Experience in a resource-constrained setting // *Hematol Oncol.* Hematol Oncol, 2020. Vol. 38, № 5. P. 726–736.
62. Constine L.S. et al. The Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2018. Vol. 100, № 5. P. 1100–1118.
63. Wirth A. et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. // *Cancer.* 2005. Vol. 104, № 6. P. 1221–1229.
64. Nogová L. et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). // *Ann Oncol.* 2005. Vol. 16, № 10. P. 1683–1687.
65. Eichenauer D.A. et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocytoid-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group // *Blood.* 2011. Vol. 118, № 16. P. 4363–4365.
66. Nogová L. et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group // *J Clin Oncol.* J Clin Oncol, 2008. Vol. 26, № 3. P. 434–439.
67. Appel B.E. et al. Minimal treatment of low-risk, pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the children's oncology group // *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 20. P. 2372–2379.
68. Mauz-Körholz C. et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma // *Cancer.* 2007. Vol. 110, № 1. P. 179–185.
69. Cencini E., Fabbri A., Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma // *Br J Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 176, № 5. P. 831–833.

70. Fanale M.A. et al. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP. // *Blood. Content Repository Only!*, 2010. Vol. 116, № 21. P. 2812.
71. Shankar A. et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - An Anglo-French collaborative report // *Eur J Cancer*. 2012. Vol. 48, № 11. P. 1700–1706.
72. Fanale M.A. et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma // *Blood*. 2017.
73. Eichenauer D.A. et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Treated in the HD7 to HD15 Trials: A Report From the German Hodgkin Study Group // *J Clin Oncol*. *J Clin Oncol*, 2020. Vol. 38, № 7. P. 698–705.
74. Borchmann P. et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP escalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group // *Lancet Oncol*. *Lancet Oncol*, 2017. Vol. 18, № 4. P. 454–463.
75. Advani R.H., Hoppe R.T. How i treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma // *Blood*. 2013. Vol. 122, № 26. P. 4182–4188.
76. Prusila R.E.I. et al. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma // *Acta Oncol*. *Acta Oncol*, 2018. Vol. 57, № 9. P. 1265–1267.
77. Eichenauer D.A. et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group // *Blood*. *American Society of Hematology*, 2018. Vol. 132, № 14. P. 1519–1525.
78. Eichenauer D.A., Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management // *Hematology*. *American Society of Hematology*, 2017. Vol. 2017, № 1. P. 324–328.
79. Bachanova V., Connors J.M. Hodgkin lymphoma in pregnancy // *Curr Hematol Malig Rep*. *NIH Public Access*, 2013. Vol. 8, № 3. P. 211–217.
80. Avilés A., Neri N., Nambo M.J. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester // *Int J Cancer*. 2012. Vol. 131, № 11. P. 2678–2683.

81. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
82. Барях Е.А. et al. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010. Vol. 3, № 2. P. 138–143.
83. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
84. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4, № 5. P. e004587.
85. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology*. *Gastroenterology*, 1990. Vol. 99, № 2. P. 345–351.
86. Ивашкин В.Т. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Vol. 30, № 1. P. 49–70.
87. Scally B. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 3, № 4. P. 231–241.
88. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2022. Vol. 12, № 3S2. P. 26–39.
89. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial // *J Support Oncol*. *J Support Oncol*, 2011. Vol. 9, № 5. P. 188–195.
90. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // *New England Journal of Medicine*. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*, 2016. Vol. 374, № 14. P. 1356–1367.

91. Roy V. et al. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidelines. Ver 1.2022. 2022.
92. Spirin M., Galstyan G., Drovkov M. Central venous access in lymphoma patients (pts) with superior vena cava syndrome (SVCS) // Intensive Care Medicine Experimental. 2019. Vol. 7, № Suppl. 3:001341. P. 388–389.
93. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 289–311.
94. Srivastava S., Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis // Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. 2016.
95. Сомонова О.В. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021. Vol. 11, № 3S2. P. 47.
96. Lyman G.H. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer // Blood Adv. Blood Adv, 2021. Vol. 5, № 4. P. 927–974.
97. Семиглазова Т.Ю. et al. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021. Vol. 11, № 3s2. P. 51.
98. Peterson D.E., Bensadoun R.J., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann Oncol. Ann Oncol, 2011. Vol. 22 Suppl 6, № Suppl 6.
99. Сытов А.В. et al. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // RUSSCO. 2017. P. 524–532.
100. de van der Schueren M.A.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials // Ann Oncol. Ann Oncol, 2018. Vol. 29, № 5. P. 1141–1153.
101. Oktay K. et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // J Clin Oncol. J Clin Oncol, 2018. Vol. 36, № 19. P. 1994–2001.

102. Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction // Hum Reprod Update. 2001. Vol. 7, № 6. P. 535–543.
103. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 р.
104. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 278–288.
105. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am J Phys Med Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
106. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 27. P. 3059–3067.
107. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // Journal of Nephrology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.
108. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. АМН СССР. - М.: Медицина, 1984.
109. Santarsieri A. et al. Real World Escalated Beacopdac Delivers Similar Outcomes to Escalated Beacopp and Superior Outcomes to Response-Adapted (RATHL) ABVD, While Potentially Reducing Toxicity Compared with Escalated Beacopp // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2021. Vol. 138, № Supplement 1. P. 877.
110. Engert A. 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. Vol. 91, № 4. P. 546–549.
111. Hancock B.W. et al. ChIVPP alternating with PABIOE is superior to PABIOE alone in the initial treatment of advanced hodgkin's disease: Results of a british national lymphoma investigation/central lymphoma group randomized controlled trial // Br J Cancer. 2001. Vol. 84, № 10. P. 1293–1300.
112. Pavlovsky S. et al. Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in favorable-prognosis and CVPP versus AOPE plus radiotherapy in intermediate-prognosis untreated Hodgkin's disease // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 1997. Vol. 15, № 7. P. 2652–2658.

113. Sieber M. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial. // *Ann Oncol.* 2004. Vol. 15, № 2. P. 276–282.
114. Zallio F. et al. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) // *Br J Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 172, № 6. P. 879–888.
115. Levis A. et al. Results of a low aggressivity chemotherapy regimen (CVP/CEB) in elderly Hodgkin's disease patients. // *Haematologica.* Vol. 81, № 5. P. 450–456.
116. Santoro A. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: A new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma // *Haematologica.* 2007. Vol. 92, № 1. P. 35–41.
117. Jeon S.Y. et al. The effect of the dexamethasone, cytarabine, and cisplatin (Dhap) regimen on stem cell mobilization and transplant outcomes of patients with non-hodgkin's lymphoma who are candidates for up-front autologous stem cell transplantation // *Korean Journal of Internal Medicine.* Korean Association of Internal Medicine, 2018. Vol. 33, № 6. P. 1169–1181.
118. Ramzi M., Rezvani A., Dehghani M. GDP versus ESHAP Regimen in Relapsed and/or Refractory Hodgkin lymphoma: A Comparison Study. // *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* Tehran University of Medical Sciences, 2015. Vol. 9, № 1. P. 10–14.
119. Hu B. et al. Phase-I and randomized phase-II trial of panobinostat in combination with ICE (Ifosfamide, carboplatin, etoposide) in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma // *Leuk Lymphoma.* Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 59, № 4. P. 863–870.
120. Gutierrez A. et al. Gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma // *Onco Targets Ther.* Dove Medical Press Ltd., 2014. Vol. 7. P. 2093–2100.
121. Schellong G. et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: Results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD Study Group // *Journal of Clinical Oncology.* 2005. Vol. 23, № 25. P. 6181–6189.
122. Santoro A. et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a

- Multicenter Phase II Study // *J Clin Oncol*. *J Clin Oncol*, 2016. Vol. 34, № 27. P. 3293–3299.
123. O'Connor O.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*. *Lancet Oncol*, 2018. Vol. 19, № 2. P. 257–266.
 124. Kersten M.J. et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study // *Haematologica*. *Haematologica*, 2021. Vol. 106, № 4.
 125. Lynch R.C. et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study // *Lancet Haematol*. *Lancet Haematol*, 2021. Vol. 8, № 8. P. e562–e571.
 126. Garcia-Sanz R. et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group) // *Ann Oncol*. *Ann Oncol*, 2019. Vol. 30, № 4. P. 612–620.
 127. Long G. V. et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer // *Annals of Oncology*. Oxford University Press, 2018. Vol. 29, № 11. P. 2208–2213.
 128. Herrera A.F. et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma // *Blood*. *Blood*, 2018. Vol. 131, № 11. P. 1183–1194.
 129. Advani R.H. et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results // *Blood*. *Blood*, 2021. Vol. 138, № 6. P. 427–438.
 130. Caballero M.D. et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors // *Bone Marrow Transplant*. *Bone Marrow Transplant*, 1997. Vol. 20, № 6.
 131. Colita A. et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bon // *Front Oncol*. *Front Oncol*, 2019. Vol. 9. P. 892.

132. Sharma A. et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. // Springerplus. Springerplus, 2013. Vol. 2. P. 489.
133. Visani G. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. // Blood. 2011. Vol. 118, № 12. P. 3419–3425.
134. Visani G. et al. XRCC1 399GG genotype predicts significantly longer overall survival in resistant lymphoma patients treated with Benda-EAM and ASCT // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 55, № 4. P. 818–820.
135. Саржевский В.О., Самойлова А.А., Мельниченко В.Я. Безопасность и эффективность схемы BeEAC в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерных формах лимфом // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2020. Vol. 13, № 2. P. 185–192.
136. Bubalo J. et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee // Biol Blood Marrow Transplant. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. Vol. 20, № 5. P. 600–616.
137. Jagannath S. et al. Prognostic factors for response and survival after high-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease // J Clin Oncol. J Clin Oncol, 1989. Vol. 7, № 2. P. 179–185.
138. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.
139. Giralt S. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations // Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier, 2014. Vol. 20, № 3. P. 295–308.
140. Stiff P.J. et al. Transplanted CD34 + Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma // Biology of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. Vol. 17, № 8. P. 1146–1153.
141. Passos-Coelho J.L. et al. Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and

- granulocyte- macrophage colony-stimulating factor mobilization // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 1995. Vol. 13, № 3. P. 705–714.
142. Hohaus S. et al. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. // Exp Hematol. 1993. Vol. 21, № 4. P. 508–514.
 143. Olivieri A. et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, № 3. P. 342–351.
 144. Wood W.A. et al. Effectiveness of Etoposide Chemomobilization in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation // Bone Marrow Transplant. NIH Public Access, 2013. Vol. 48, № 6. P. 771.
 145. Афанасьева О.И., Воинов В.А., Гольдфарб Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
 146. Ikeda K. et al. Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study // Transfusion Medicine Reviews. W.B. Saunders, 2018. Vol. 32, № 3. P. 186–194.
 147. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am J Clin Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
 148. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma // Leukemia and Lymphoma. 2009. Vol. 50, № 8. P. 1257–1260.
 149. Саржевский В.О., Мамедова А.А., Мочкин Н.Е. и соавт. Комбинация Nivo-DHAP с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования (ClinicalTrials.gov, NCT04091490) // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2024. Vol. 17, № 1. P. 1–10.
 150. Мангасарова Я.К., Моисеева Т.Н., Марголин О.В. и соавт. Nivo-BeGEV как подготовка к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического

- исследования// Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2023. Vol. 16, № 3. P. 280–6.
151. Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. Response-adapted anti-PD-1–based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*. 2022;139(25):3605–16.
 152. Cheson B. D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // *Journal of clinical oncology*. – 2014. – Т. 32. – №. 27. – С. 3059-3067.
 153. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М. и др. Гиперлейкоцитоз, профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли у пациентов с гематологическими заболеваниями // *Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой, Г. М. Галстяна. М.: Практика, 2024. С. 35-57.*
 154. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 4-е издание, переработанное и дополненное. Под редакцией академика РАН М.И.Давыдова. 2020.
 155. Cooper K.L. et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: Systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer*. BioMed Central, 2011. Vol. 11, № 1. P. 1–11.
 156. Aapro M.S. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours // *Eur. J. Cancer*. Elsevier, 2011. Vol. 47, № 1. P. 8–32
 157. Переводчикова Н. И., Горбунова В. А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // М.: Практическая медицина. – 2015.
 158. Salim O. et al. Retrospective analysis of toxicity profiles of two platinum-based salvage regimens in relapsed/refractory lymphoma: DHAP versus ESHAP // *UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJI-ONKOLOJI DERGISI*. – 2016. – Т. 26. – №. 1.
 159. Lambertini M., F. A. Peccatori, I. Demeestere, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2020)
 160. Корсантия М. Н. и др. Опыт применения препарата брентуксимаб ведотин в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и

- рецидивами лимфомы Ходжкина //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – №. 1. – С. 47-52.
161. Wilson M. R. et al. Frontline management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma-a retrospective UK multicentre study //British journal of haematology. – 2019.
 162. Eichenauer DA, Fuchs M. Treatment of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: Where Do We Stand? Where Do We Go? Cancers (Basel). 2023 Jun 23;15(13):3310.
 163. Sandra Purz, Christine Mauz-Kořholz, Dieter Kořholz, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, volume 29, number 26, 3523 – 3528 (2011)
 164. Aamna Hassan, Maimoona Siddique, Humayun Bashir, et al. [18F]-FDG PET-CT imaging versus bone marrow biopsy in pediatric Hodgkin's lymphoma: a quantitative assessment of marrow uptake and novel insights into clinical implications of marrow involvement. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1198–1206
 165. Christopher J. Forlenza, Jaclyn Rosenzweig, et al. Brentuximab vedotin after autologous transplantation in pediatric patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Blood Adv (2023) 7 (13): 3225–3231.
 166. Sara Ebrahimi, Adrina Habibzadeh, Soroush Khojasteh-Kaffash et al., Immune checkpoint inhibitors therapy as the game-changing approach for pediatric lymphoma: A brief landscape. Critical Reviews in Oncology/Hematology, volume 193 (2024), 104225
 167. Christopher L Tinkle, Noelle L Williams, Huiyun Wu, et al. Treatment patterns and disease outcomes for pediatric patients with refractory or recurrent Hodgkin lymphoma treated with curative-intent salvage radiotherapy. Radiother Oncol. 2019 Feb 5;134:89–95
 168. C Mauz-Körholz, T Lange, D Hasenclever, B Burkhardt, A C Feller, W Dörffel et al. Pediatric Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. Klin Padiatr. (2015); 227(6-7):314-21.
 169. Dennis A. Eichenauer, Andreas Engert. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood (2020) 136 (26): 2987–2993.

170. David C. Hodgson MD, Karin Dieckmann MD, Stephanie Terezakis, Louis Constine. Implementation of contemporary radiation therapy planning concepts for pediatric Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Practical Radiation Oncology*, volume 5, issue 2 (2015), pages 85-92
171. Marr K, Ronsley R, Nadel H, Douglas K, Gershony S, Strahlendorf C, Davis JH, Deyell RJ. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine is an effective salvage regimen with excellent stem cell mobilization in relapsed or refractory pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Apr;67(4):e28167. doi: 10.1002/pbc.28167. Epub 2020 Jan 11.
172. Algeri M, Locatelli F. Pembrolizumab (and friends) in pediatric malignancies: should we consider Hodgkin lymphoma a world of its own? *Ann Transl Med*. 2020 Sep;8(17):1112. doi: 10.21037/atm.2020.04.54.
173. Галстян Г.М. Инфузионная терапия у пациентов с гематологическими заболеваниями // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Под редакцией Е.Н. Паровичниковой, Г.М. Галстян. 2024. Р. 495–501.
174. Камельских Д.В. et al. Трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов у взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями. // Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Под редакцией Е.Н. Паровичниковой, Г.М. Галстяна. ИД «Практика». 2024. Р. 387–407.
175. Галстян Г.М., Спирин М.В. Сосудистый доступ в гематологии // ИД «Практика.» 2021. Р. 232.
176. Воробьев А.И. et al. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). // *Терапевтический архив*. 1993. Vol. 65, № 7. Р. 3–6.
177. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ // *Клиническая онкогематология*. 2011. Vol. 4, № 1. Р. 75–78.
178. Vuolio T., Kuittinen O., Väyrynen J.P., Teppo H., Prusila R.E.I., Rämet M., Kuitunen H., Paloneva T., Kuusisto M.E.L. R-bendamustine in the Treatment of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma—An Extended Follow-up. *Br. J. Haematol*. 2023 doi: 10.1111/bjh.18896
179. Gotti M., Sciarra R., Pulsoni A., Merli F., Luminari S., Zerbi C., Trentin L., Re A., Rusconi C., Viviani S., et al. Role of Rituximab Addition to First-Line Chemotherapy

Regimens in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. HemaSphere. 2023;7:e837. doi: 10.1097/HS9.0000000000000837.

180. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1045–1056. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004

181. Gertz, M., Wolf, R., Micallef, I. *et al.* Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* **45**, 1396–1403 (2010). doi.org/10.1038/bmt.2009.370

182. Zheng G, He J, Cai Z, He D, Luo Y, Shi J, Wei G, Sun J, Zheng W. A retrospective study of autologous stem cell mobilization by G-CSF in combination with chemotherapy in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Oncol Lett*. 2020 Jan;19(1):1051-1059. doi: 10.3892/ol.2019.11177

183. «Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease in Children: A Case Study and Review of the Literature». James R Stier, Robert J Vasquez. *Case Rep Oncol Med*. 2015 Mar 24; 2015: 351431. doi:10.1155/2015/351431

184. «Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents – a comprehensive review of biology, clinical course and treatment options». Ananth Shankar and Stephen Daw. *British Journal of Haematology*, 2012. doi:10.1111/bjh.12055

185. «Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma». Santoro A., Magagnoli M., Spina M et al. 2007. *Haematologica* 92(1):35-41.

186. «Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment?» Michelle Fanale. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013 (1): 406–413.

187. «Treatment of children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with a low intensity short duration chemotherapy regimen (CVP)–on behalf of the EuroNet-PHL Group». Shankar et al. *Blood*, 2006, vol. 108 11pg. 2471

188. Optimizing Stem Cells Mobilization Strategies to Ameliorate Patient Outcomes: A Review of Guide- lines and Recommendations. Saeed Mohammadi, Ashraf Malek

Mohammadi, Mohsen Nikbakht, Amir Hossein Norooznezhad, Kamran Alimoghaddam, Ardeshir Ghavamzadeh. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017 Jan 1;11(1):78–88.

189.«Stem cell mobilization and collection from pediatric patients and healthy children» Musa Karakukcu, Ekrem Unal. *Transfusion and Apheresis Science*, Volume 53, Issue 1, August 2015, Pages 17-22

190.«Successful mobilization of peripheral blood stem cells in children with cancer using plerixafor (Mozobil) and granulocyte-colony stimulating factor» Boryana Avramova, Maya Yordanova, Dobrin Konstantinov, Dragan Bobev. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:407-9. Epub 2011 Aug 26.

191. Unal A, Sari I, Deniz K, Ozkan M, Kontas O, Eser B, Cetin M. Familial nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: Successful treatment with CHOP plus rituximab. *Leuk Lymphoma.* 2005 Nov;46(11):1613-7. doi: 10.1080/10428190500236502. PMID: 16236615

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

1. **Демина Елена Андреевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
2. **Тумян Гаяне Сергеевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
3. **Моисеева Татьяна Николаевна** — к.м.н., заведующий консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»
4. **Михайлова Наталья Борисовна** — д.м.н., руководитель отдела клинической онкологии (химиотерапии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, член Российского общества онкогематологов.
5. **Моторин Дмитрий Васильевич** — к.м.н., врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
6. **Мякова Наталья Валерьевна** — д.м.н., профессор, Заместитель главного врача по лечебной работе, зав. отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов
7. **Румянцев Александр Григорьевич** — академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов
8. **Масчан Алексей Александрович** — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Национального общества детских гематологов и онкологов

9. **Капланов Камиль Даниялович** — д.м.н., зав. гематологическим отделением № 11 ГКБ им С.П.Боткина ДЗМ., член Российского общества онкогематологов и Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»
10. **Саржевский Владислав Олегович** — д.м.н., заместитель главного врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
11. **Шмаков Роман Георгиевич** — д.м.н., профессор РАН, врач высшей категории директор ГБУЗ МО «МОНИАГ им. академика В.И. Краснопольского», член Правления Российского общества акушеров-гинекологов
12. **Фалалеева Наталья Александровна** — д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
13. **Птушкин Вадим Вадимович** — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество» и Российского общества онкогематологов.
14. **Османов Евгений Александрович** — д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
15. **Поддубная Ирина Владимировна** — академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
16. **Байков Вадим Валентинович** — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.

- Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
17. **Ковригина Алла Михайловна** — д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
 18. **Коновалов Дмитрий Михайлович** — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
 19. **Мухортова Ольга Валентиновна** — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, ведущий научный сотрудник отдела ядерной диагностики ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России
 20. **Трофимова Оксана Петровна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
 21. **Сотников Владимир Михайлович** — д.м.н., руководитель лаборатории лучевой терапии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.
 22. **Ильин Николай Васильевич** — д.м.н., профессор, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
 23. **Виноградова Юлия Николаевна** — д.м.н., руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.
 24. **Нечеснюк Алексей Владимирович** — д.м.н., зав. отделением лучевой терапии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, член Национального общества детских гематологов и онкологов
 25. **Пархоменко Роман Алексеевич** — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Врачи-детские онкологи/гематологи.
4. Врачи-радиотерапевты, радиологи, рентгенологи.
5. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

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

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE.

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А2.1, А2.2, А2.3).

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

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

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

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

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

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

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

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

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

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2022–2024 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

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

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

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ

При проведении химиотерапии рекомендуется контролировать вес пациента и производить пересчет доз противоопухолевых препаратов при изменении веса.

3.1.1 Схемы 1 линии терапии классической лимфомы Ходжкина пациентам старше 18 лет

ABVD [22, 23, 26]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Доксорубицин**	25 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1, 15 (каждые 14 дней)
Блеомицин**	10 мг/м ²	в/в струйно	1, 15 (каждые 14 дней)
Винбластин **	6 мг/м ² (не более 10 мг)	в/в, за 5–10 мин	1, 15 (каждые 14 дней)
Дакарбазин**	375 мг/м ²	в/в капельно	1, 15 (каждые 14 дней)
Лечение возобновляется на 29 день			

BEACOPP-эскалированный [4, 25, 27]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	1250 мг/м ²	в/в капельно	1
Доксорубицин**	35 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1
Этопозид**	200 мг/м ²	в/в капельно	1–3

#Прокарбазин** или #Дакарбазин**	100 мг/м ² 250 мг/м ²	внутрь в/в капельно	1–7 1–2
Блеомицин**	10 мг/м ²	в/в струйно	8
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5–10 мин	8
Преднизолон**	40 мг/м ²	внутрь	1–14
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		С 8 до 12 дня или до восстановления лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22 день

Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивают объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают #аллопуринол** в дозе 300 мг/сутки и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [21, 153]

Возможна замена #прокарбазина** на #дакарбазин** 250 мг/м² в/в капельно или струйно, дни 2–3 [108, 109]

BEACOPP-14 [26, 31]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м ²	в/в капельно	1
#Доксорубицин**	25 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1
#Этопозид**	100 мг/м ²	в/в капельно	1–3
#Прокарбазин** или #Дакарбазин**	100 мг/м ² 375 мг/м ²	Внутрь в/в капельно	1–7 1
Блеомицин**	10 мг/м ²	в/в струйно	8
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5–10 мин	8
Преднизолон**	40 мг/м ²	Внутрь	1–7 отмена преднизолона** в один день на 8-й

		день цикла. При возникновении синдрома отмены — в 3 дня
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению	9–13 дни в плановом порядке независимо от количества лейкоцитов

Лечение возобновляется на 15 день

Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают #аллопуринол** в дозе 300 мг/сутки и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [21, 153]

Возможна замена #прокарбазина** на #дакарбазин** 375 мг/м² в/в капельно или струйно, день 1 [108,109]

Возможно применение пролонгированных форм Г-КСФ у больных старше 18 лет с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей: пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим** 7,5 мг подкожно, однократно, на 4 или 5 день цикла (через 24–48 ч после окончания введения противоопухолевых препаратов) [110, 154, 155, 156]

ЕАСОРР-14 [8]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м ²	в/в капельно	1
Доксорубицин**	50 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1
#Этопозид**	100 мг/м ²	в/в капельно	1–3
#Прокарбазин** или #Дакарбазин**	100 мг/м ² 375 мг/м ²	Внутрь в/в капельно	1–7 1
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5–10 мин	8
Преднизолон**	40 мг/м ²	Внутрь	1–7

Или			отмена преднизолона** в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены — в 3 дня
Дексаметазон**	20 мг	в/в	1–3
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		9–13 дни в плановом порядке независимо от количества лейкоцитов

Лечение возобновляется на 15 день

Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивают объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают #аллопуринол** в дозе 300 мг/сутки и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [21, 153]

Возможна замена #прокарбазина** на #дакарбазин** 375 мг/м² в/в капельно или струйно, день 1 [108,109]

Возможно применение пролонгированных форм Г-КСФ у больных старше 18 лет с целью предупреждения развития и лечения нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией опухолей: пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим** 7,5 мг подкожно, однократно, на 4 или 5 день цикла (через 24–48 ч после окончания введения противоопухолевых препаратов) [110, 154, 155, 156]

BV-AVD [39]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,2 мг/кг	в/в инфузия 30 минут через 1 час после завершения введения AVD	1, 15
Доксорубицин**	25 мг/м ²	в/в капельно или струйно	1, 15

Винбластин**	6 мг/м ² (не более 10 мг)	в/в, за 5–10 мин	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м ²	в/в капельно	1, 15
<p>Лечение возобновляется на 29 день</p> <p>Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают #аллопуринол** в дозе 300 мг/сутки и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [21, 153].</p> <p>Первичная профилактика Г-КСФ рекомендована всем пациентам независимо от их возраста, начиная с первой дозы, начиная в первые 4 дня после введения противоопухолевых препаратов, но не позднее 5-го дня [39].</p> <p>Для всех препаратов, если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.</p>			

3.1.2 Схемы терапии лимфомы Ходжкина у пациентов 3-18 лет

ОЕРА [41]

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

CORDAC [41]

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

Лечение возобновляется на 29 день

3.1.3 Схемы терапии пожилых пациентов с лимфомой Ходжкина

ChIVPP [111]

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

CVPP [112]

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

COPP [113]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м ²	в/в	1, 8
Прокарбазин**	100 мг/м ²	Внутри	1–14
Винкристин	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5–10 мин	1, 8
Преднизолон**	40 мг/м ²	внутри	1–14
Лечение возобновляется на 29 день			

IVDG [48]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Идарубицин**	5 мг/м ²	в/в	1, 15
Винбластин**	5 мг/м ²	в/в	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м ²	в/в	1, 15
#Гемцитабин**	800 мг/м ²	в/в	1, 15
Лечение возобновляется на 29 день			
Редукция дозы #гемцитабина** до 500 мг/м ² , дакарбазина** — до 300 мг/м ² предусмотрена при числе лейкоцитов <2×10 ⁹ /л и/или тромбоцитов <75×10 ⁹ /л ко дню			

очередного введения препаратов, т. е. ко времени окончания перерыва или при лейкопении IV степени по критериям ВОЗ длительностью > 4 дней в период предыдущего цикла.

VEREMB [114]

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

CVP [4]

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

3.1.4 Схемы второй и последующих линий терапии лимфомы Ходжкина

IGEV для больных старше 18 лет [116, 171, 185]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	100 мг	внутрь	1–4
Ифосфамид**	2000 мг/м ²	в/в кап.	1–4
#Винорелбин**	20 мг/м ²	в/в	1
#Гемцитабин**	800 мг/м ²	в/в кап.	1, 4

IGEV для больных до 18 лет [116, 171]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Метилпреднизолон* *	100 мг	в/в кап	1–4
Ифосфамид**	2000 мг/м ²	в/в кап.	1–4
#Винорелбин**	25 мг/м ²	в/в	1, 5
#Гемцитабин**	800 мг/м ²	в/в кап.	1, 4

ДНАР для пациентов старше 18 лет [158]

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

ESNAР для пациентов старше 18 лет[158]

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

ICE для пациентов старше 18 лет [119]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Этопозид**	100 мг/м ²	в/в кап	1–3
Ифосфамид**	5000 мг/м ²	в/в 24-часовая инфузия	1
#Карбоплатин**	AUC 5	в/в кап.	1

GDP для пациентов старше 18 лет [118]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Цисплатин**	75 мг/м ²	в/в кап	1
#Гемцитабин**	1000 мг/м ²	в/в кап	1, 8
Дексаметазон**	40 мг	внутри	1–4

GemOX для пациентов старше 14 лет [120]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Гемцитабин**	1000 мг/м ²	в/в кап	1
#Оксалиплатин**	100 мг/м ²	в/в кап	1

IEP [121]

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

Ифосфамид**	2000 мг/м ²	в/в суточной инфузией (с месной**)	1–5
#Этопозид**	125 мг/м ²	в/в в течение 2 час	1–5
Преднизолон**	100 мг/м ²	в/в или внутрь	1–5

BeGEV для пациентов старше 18 лет [122]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Гемцитабин**	800 мг/м ²	в/в кап.	1, 4
#Винорелбин**	20 мг/м ²	в/в	1
#Бендамустин**	90 мг/м ²	в/в кап.	2, 3
#Преднизолон	100 мг/сут	в/в или внутрь	1–4
Г-КСФ		п/к	С 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22–29 день

Монотерапия брентуксимабом ведотином** [54, 160, 165]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин** для пациентов старше 18 лет	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1
#Брентуксимаб ведотин** до 18 лет	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1

Введения повторяются каждые 3 недели.

Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

У пациентов, не кандидатов на ВХТ с аутоТГСК, при достижении стабилизации или при положительной динамике заболевания лечение продолжают до 16, но не менее 8 циклов, при отсутствии прогрессирования и с оценкой чувствительности каждые 4 введения. Полная длительность лечения составляет приблизительно 1 год.

Брентуксимаб ведотин + #бендамустин**** для пациентов старше 18 лет [123]

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

Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1
#Бендамустин**	90 мг/м ²	в/в кап.	1, 2

Введения повторяются каждые 3 недели.

Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

#Брентуксимаб ведотин + #бендамустин**** для пациентов до 18 лет [160, 165]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1
#Бендамустин**	120 мг/м ²	в/в кап.	1, 2

Введения повторяются каждые 3 недели.

BV-DHAP для пациентов старше 18 лет [124]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1
Дексаметазон**	40 мг	в/в	1–4
#Цисплатин**	100 мг/м ²	в/в кап. 24-часовая инфузия	1
#Цитарабин**	2 г/м ²	в/в кап. 2 раза в день	2

Введения повторяются каждые 3 недели.

Для всех препаратов, если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

BV-ICE для пациентов старше 18 лет [125]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,2 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1, 8
#Этопозид**	100 мг/м ²	в/в кап	1–3
Ифосфамид**	5000 мг/м ²	в/в 24-часовая инфузия	2
#Карбоплатин**	AUC 5	в/в кап.	2

Введения повторяются каждые 3 недели.

Для всех препаратов, если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

BV-ESHAP (BRESHAP) для пациентов старше 18 лет [126]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут за 1 час до начала химиотерапии	1
#Этопозид**	40 мг/м ²	в/в 2-часовая инфузия	1–4
Метилпреднизолон**	250 мг	в/в 15-минутная инфузия	1–4
#Цисплатин**	25 мг/м ²	в/в 24-часовая инфузия	1–4
#Цитарабин**	2 г/м ²	в/в 2-часовая инфузия	5

Введения повторяются каждые 3 недели.

Для всех препаратов, если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

Nivo-DHAP для пациентов старше 18 лет [149]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ниволумаб**	240 мг	в/в в течение 60 минут	2 введения в монорежиме с интервалом 14 дней
Ниволумаб**	480 мг	в/в в течение 60 минут	1
Дексаметазон**	40 мг	в/в	1–4
#Цисплатин**	100 мг/м ²	в/в кап. 24-часовая инфузия	1
#Цитарабин**	2 г/м ²	в/в кап. 2 раза в день	2

Лечение начинается с монотерапии ниволумабом** (2 введения с интервалом 14 дней), далее - 4 цикла комбинированной иммунохимиотерапии. Комбинированные циклы

Nivo-DHAP проводятся каждые 28 дней. Общая продолжительность лечения составляет 20 нед.

Для #цисплатина** и #цитарабина**, если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.

Nivo-BeGEV для пациентов старше 18 лет [150]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ниволумаб**	3 мг/кг	в/в в течение 60 минут	1
#Гемцитабин**	800 мг/м ²	в/в кап.	1, 4
#Винорелбин**	20 мг/м ²	в/в	1
#Бендамустин**	90 мг/м ²	в/в кап.	2, 3
Дексаметазон**	20 мг/м ²	в/в	1–5
Лечение возобновляется на 22–29 день			

NICE для пациентов старше 18 лет [151]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ниволумаб**	240 мг	в/в в течение 60 минут	1
#Этопозид**	100 мг/м ²	в/в кап	1–3
Ифосфамид**	5000 мг/м ²	в/в 24-часовая инфузия	2
#Карбоплатин**	AUC 5	в/в кап.	2
Введения повторяются каждые 3 недели. Для #этопозид**, ифосфамида** и #карбоплатина**, если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.			

Монотерапия ниволумабом** у больных старше 18 лет [55, 127]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ниволумаб**	3 мг/кг или 240 мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	в/в в течение 60 минут	1
Лечение возобновляется на 15 день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29 день (для дозы 480 мг)			

Брентуксимаб ведотин + ниволумаб** для пациентов старше 18 лет [128, 129]**

Препарат	Стандартная доза		Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1
Ниволумаб**	3 мг/кг	в/в в течение 60 минут (не ранее чем через 30 мин после брентуксимаба ведотина**)	8 (цикл 1) 1 (циклы 2–4)
Лечение возобновляется на 22 день			
Для всех препаратов, если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг.			

Монотерапия пембролизумабом (1) для больных старше 18 лет [56]**

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

Монотерапия пембролизумабом (2) для больных старше 18 лет [56]**

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Пембролизумаб**	400 мг	в/в в течение 30 минут	1
Лечение возобновляется на 43 день			

Монотерапия пембролизумабом (3) для больных старше 3 лет [166,171]**

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Пембролизумаб**	2 мг/кг	в/в в течение 30 минут	1
Лечение возобновляется на 22 день			

3.1.5 Схемы терапии пациентов с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием**R-CHOP [72,168, 179, 183, 184, 191]**

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Ритуксимаб**	375 мг/м ²	в/в кап.	0 или 1
Доксорубицин**	50 мг/м ²	в/в кап.	1
Циклофосфамид**	750 мг/м ²	в/в кап.	1

	(старше 18 лет) 800 мг/м ² (до 18 лет)		
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	в/в, за 5–10 мин	1
Преднизолон**	100 мг (старше 18 лет) 40 мг/м ² (до 18 лет)	внутри в/в кап	1–5 1–7
Лечение возобновляется на 22 день			

РВ для пациентов старше 18 лет [76, 178, 186]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Ритуксимаб**	375 мг/м ²	в/в кап.	0 или 1
#Бендамустин**	90 мг/м ²	в/в кап.	1, 2
Лечение возобновляется на 22 день			

3.1.6 Режимы кондиционирования при аутоТГСК

ВЕАМ [130,131]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Кармустин**	300 мг/м ²	в/в кап.	–6
#Цитарабин**	200 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап.	–5 – –2
#Этопозид**	200 мг/м ²	в/в кап.	–5 – –2
#Мелфалан**	140 мг/м ²	в/в кап.	–1

LEAM (пациенты старше 18 лет) [131, 132]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Ломустин**	200 мг/м ²	в/в кап.	–6
#Цитарабин**	200 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап.	–5 – –2
#Этопозид**	200 мг/м ²	в/в кап.	–5 – –2
#Мелфалан**	140 мг/м ²	в/в кап.	–1

Benda-EAM (пациенты старше 18 лет) [133,134]

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

#Бендамустин**	160–200 мг/м ²	в/в кап.	–7 – –6
#Цитарабин**	200 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап.	–5 – –2
#Этопозид**	200 мг/м ²	в/в кап.	–5 – –2
#Мелфалан**	140 мг/м ²	в/в кап.	–1

ВеЕАС (пациенты старше 18 лет) [135]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
#Бендамустин**	160–200 мг/м ²	в/в кап.	–6 – –5
#Цитарабин**	200 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап.	–4 – –1
#Этопозид**	200 мг/м ²	в/в кап.	–4 – –1
Циклофосфамид**	140 мг/м ² (если вес (TBW) пациента >120% от идеального (IBW), то для расчета дозы используется скорректированная величина веса ABW25 (ABW25=IBW + 0,25 × (TBW–IBW)) [136]	в/в кап.	–4 – –1

СВУ (пациенты старше 18 лет) [137]

Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Кармустин**	300 мг/м ²	в/в кап.	–6
#Этопозид**	125 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап.	–6 – –4
Циклофосфамид**	1500 мг/м ²	в/в кап.	–6 – –3

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

Нарушение режима лечения (увеличение межцикловых интервалов, снижение доз химиопрепаратов) приводит к уменьшению эффективности лечения, времени без

прогрессирования болезни и общей выживаемости пациентов. Первичная профилактика нейтропении с целью четкого соблюдения режима лечения при интенсивных схемах ХТ первой и второй линии достигается применением Г-КСФ (дискретных и пролонгированных). Вторичная профилактика нейтропении Г-КСФ используется с той же целью при лечении по схемам с промежуточным риском ФН.

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

При проведении интенсивных схем химиотерапии, требующих первичной профилактики ФН, при использовании дискретных форм Г-КСФ, если необходимый уровень нейтрофилов не достигается к плановому дню введения противоопухолевых препаратов (15 день от начала предыдущего цикла для схем BEACOPP-14, EACOPP-14 и BV-AVD и 21 день для схемы BEACOPP-эскалированный), введение дискретных Г-КСФ продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $>1 \times 10^9$ при ежедневном контроле анализов крови, далее исследование крови повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

В случае удлинения интервала при использовании пролонгированных форм Г-КСФ дополнительное введение дискретных Г-КСФ может рассматриваться только при значительном удлинении интервала — более 7 дней [37].

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

В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, а также в случае повторной отсрочки цикла вследствие миелотоксичности более 10 дней, проводится снижение доз препаратов до 75% от исходной дозы (кроме доз винкристина**, блеомицина** и преднизолона**).

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

Такая же тактика первичной профилактики ФН (с использованием Г-КСФ), редукции доз и удлинения интервалов применяется при проведении лечения по

схемам второй линии с высоким (>20%) риском фебрильной нейтропении: ESHAP, BV-ESHAP, DHAP, BV-DHAP, ICE, BV-ICE, IGEV, BV-IGEV, IEP, GemOX, BeGEV.

Показаниями для назначения Г-КСФ с целью вторичной профилактики ФН при проведении лечения по схемам с промежуточным риском ФН (<20%) являются:

- эпизод фебрильной нейтропении с удлинением интервала или инфекция на фоне нейтропении в интервале после предшествующего цикла ХТ;
- вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего цикла химиотерапии;
- нейтропения, не позволяющая начать химиотерапию с удлинением интервала более 14 дней на предшествующем цикле;
- невозможность изменить протокол лечения (редукция доз противоопухолевых препаратов ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами химиотерапии);

Факторы, повышающие риск ФН (≥ 1):

- Возраст более 65 лет
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Гемоглобин менее 12 г/дл
- Недостаточное питание
- ФН в анамнезе
- Отсутствие антимикробной профилактики
- Плохое общее состояние
- Открытые раны или раневая инфекция
- Женский пол
- Цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга

Приложение А3.3. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при ЛХ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время является самым эффективным методом лечения химиочувствительных рецидивов кЛХ и первично рефрактерных случаев (при преодолении рефрактерности с помощью режимов химиотерапии II линии). Высокая эффективность метода, к сожалению, сопряжена с его высокой токсичностью. Соответственно, определяющим фактором является четкое определение показаний и противопоказаний для проведения трансплантации.

Показаниями для ВДХТ и аутоТГСК при кЛХ являются:

- первично-рефрактерное течение заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапии I линии, констатировано прогрессирование);
- первый ранний рецидив (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения);
- первый поздний рецидив с большой массой опухоли;
- второй поздний рецидив;
- достижение полной ремиссии после лекарственной противоопухолевой терапии II линии, выполненной при вышеуказанных сценариях.

Противопоказания для ВДХТ и аутоТГСК при кЛХ:

Абсолютные противопоказания:

- отсутствие ремиссии на схемах лекарственной противоопухолевой терапии II линии;
- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии обострения и сопровождающиеся стойким расстройством функций;
- наличие «вторых» злокачественных новообразований вне ремиссии;
- терапия иммуносупрессивными (L04: иммунодепрессанты) или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность гемопоэтических стволовых клеток;
- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- кахексия;
- беременность;
- ранний послеоперационный период с наличием потенциальных рисков инфицирования послеоперационных ран в период миелотоксического агранулоцитоза.
- отсутствие подписанного информированного согласия на выполнение трансплантации.

Относительные противопоказания к выполнению:

- инфекционные заболевания вне обострения (очаги инфекций, требующие санации);
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии компенсации;
- возраст старше 55 лет (в отдельных случаях возможно увеличение возрастного порога)
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;
- облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины, и/или использование циклов, включающих такие алкилирующие препараты, как #мелфалан** и ломустин** на предшествующих этапах лечения

Подготовка пациента к трансплантации и её проведение — сложный многоэтапный процесс, выполняемый в медицинских учреждениях, имеющих лицензию на данный вид медицинской деятельности. В таких учреждениях могут быть разработаны стандартные операционные процедуры (СОП), регламентирующие выполнение ВДХТ и аутоТГСК. В отсутствие СОП проведение трансплантации может осуществляться по принципам, правилам и алгоритмам, изложенным ниже.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток крови

Мобилизация — резкое увеличение количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферической крови под воздействием стимуляторов лейкопоза (L03AA-колониестимулирующие факторы).

Решение о проведении мобилизации и сборе ГСК у больных ЛХ должно приниматься после консультации пациента в трансплантационном центре и оценки показаний/противопоказаний для выполнения ВДХТ и аутоТГСК.

При выполнении мобилизации идентификацию ГСК осуществляют по иммунологическому маркеру кроветворных клеток-предшественников — антигену CD34. Эта молекула присутствует как на наиболее примитивных стволовых клетках, так и на дифференцированных предшественниках, однако на зрелых гемопоэтических клетках экспрессии CD34 нет. Считается, что именно суммарный пул CD34+ клеток определяет сроки восстановления кроветворения после трансплантации [138,139]. Существует консенсус в отношении количества CD34+ клеток, необходимых для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации [139–142]. Так, в настоящее время принято считать, что минимальным количеством клеток,

необходимым для проведения одной аутологичной трансплантации, является 2×10^6 CD34+ клеток/кг веса больного, а оптимальным количеством — значение $3\text{--}5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг.

К сожалению, у части пациентов с ЛХ мобилизация ГСК может быть неэффективной. Факторы риска предполагаемой неэффективной мобилизации (факторы, оцениваемые до начала мобилизации) многообразны, но ни один из них не обладает 100% предиктивной ценностью. К таким факторам вероятного риска неудачи мобилизации ГСК относятся: наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК, число линий химиотерапии до трансплантации более 3, проведение лучевой терапии на предшествующих трансплантации этапах, предшествующее использование алкилирующих препаратов (L01A Алкилирующие средства) (#мелфалан**, ломустин**), возраст старше 55 лет, лейкопения и тромбоцитопения в общем анализе крови накануне предполагаемой мобилизации и др. [143].

На практике попытка мобилизации ГСК предпринимается у абсолютного большинства пациентов с ЛХ, у которых были определены показания для ВДХТ и аутоТГСК, даже у пациентов, имеющих факторы риска предполагаемой неэффективной мобилизации.

После начала мобилизации (на 4–6-й дни) оценивается такой фактор риска неэффективной мобилизации как показатель циркулирующих в крови CD34+. Если этот показатель не достигает 20 клеток в 1 мкл, вероятность получения целевого значения ГСК для аутоТГСК очень низка. В большинстве таких случаев мобилизация заканчивается и аферезы ГСК не выполняются.

Режимы мобилизации ГСК [180, 181, 182, 188, 189, 190]

В настоящее время для мобилизации ГСК в онкогематологии используются следующие режимы:

- Г-КСФ в монорежиме
- Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии (ХТ + Г-КСФ)
- Г-КСФ в сочетании с плериксафором

Г-КСФ (филграстим**) в монорежиме

Данный режим также называют «мобилизация на стабильном состоянии кроветворения», так как у пациента не развивается миелотоксический агранулоцитоз (МТА).

Схема мобилизации Г-КСФ в монорежиме

Г-КСФ (филграстим**) назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром (или по 5 мкг 2 раза в сутки). Лейкаферез начинается на четвертый или пятый дни введения Г-КСФ при наличии целевого количества CD34+ клеток в периферической крови. При их количестве более 10–20 клеток/мкл начинают лейкоферез. Если CD34+ в периферической крови менее 10 клеток/мкл, необходимо отказаться от лейкофереза и повторить подсчет клеток на следующий день. Число сеансов лейкофереза зависит от результатов сбора ГСК. Для заготовки оптимального количества CD34+ клеток необходимо 2–4 процедуры (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкофереза Г-КСФ не вводится (таблица А3.3.1).

Таблица А3.3.1. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ в монорежиме»

Дни	1	2	3	4	5	6
Г-КСФ, филграстим** 10 мкг/кг	X	X	X	X	X	отмена
Лейкаферез				V	V	V

Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии

Принцип данного режима мобилизации ГСК основан на том, что миелосупрессивная ХТ стимулирует пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественниц, что приводит к увеличению выброса ГСК из костного мозга в кровь в период восстановления миелопоэза после ХТ. Использование Г-КСФ в этот период способствует увеличению выброса ГСК.

Этот режим мобилизации ГСК у пациентов с ЛХ используется в двух модификациях. В первом случае мобилизация начинается после миелосупрессивного режима химиотерапии II линии (ICE, DHAP, IGEV, ESHAP и др.). Во втором случае в качестве миелосупрессивного химиотерапевтического агента используются такие препараты этопозид**, циклофосфамид** или другой противоопухолевый препарат в дозах, вызывающих миелосупрессию.

Схема мобилизации ГСК «ХТ + Г-КСФ» [180, 181, 182, 188, 189]

Пациенту вводится противоопухолевый препарат (или несколько препаратов в составе химиотерапии II линии), а затем, после развития МТА, начинается стимуляция лейкопоэза Г-КСФ (филграстим**) в дозе 5 мг/кг/сут.

При условии восстановления лейкоцитов периферической крови и адекватного количества среди них CD34+ клеток начинаются процедуры сбора ГСК (как правило, на 6–8 день введения Г-КСФ).

На рисунке А3.3.1 представлен алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза. Количество лейкоферезов зависит от результата сбора ГСК (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкофереза Г-КСФ не вводится.

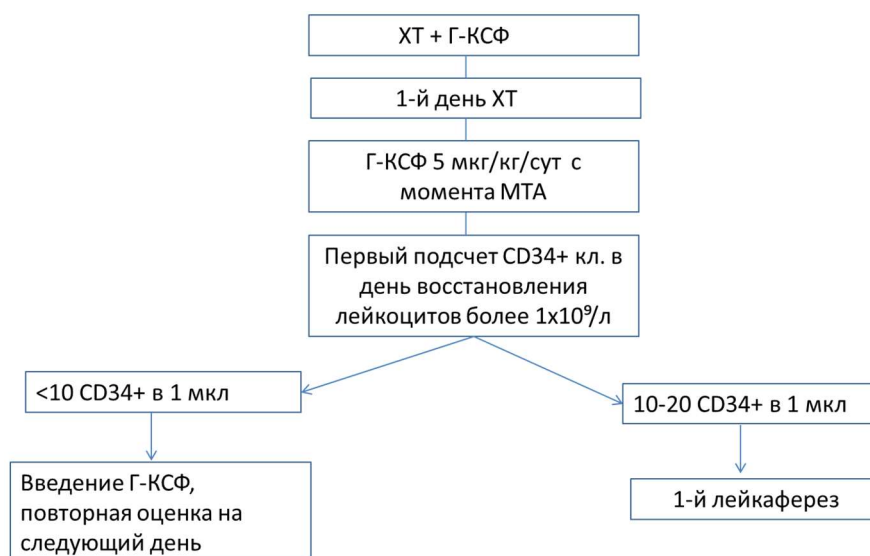


Рисунок А3.3.1. Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ». *ХТ* — химиотерапия, *МТА* — миелотоксический агранулоцитоз

Выбор модификации режима и противоопухолевых препаратов зависит от конкретной ситуации с пациентом, возможностей и предпочтений трансплантационного центра, в котором планируется выполнение ВДХТ.

Если период МТА осложнился тяжелым инфекционным процессом и к моменту сбора ГСК сохраняются осложнения, угрожающие жизни, от лейкофереза следует воздержаться. Если состояние стабилизировано, можно рассмотреть продолжение мобилизации и планировать сбор ГСК.

Ниже представлены схемы мобилизации у пациентов старше 18 лет с использованием #этопозид** и циклофосфамида** (табл. А3.3.2 и А3.3.3).

Таблица А3.3.2. Схема мобилизации: #этопозид** 750 мг/м² + Г-КСФ 5 мкг/кг [144, 188, 189]

Препарат	Дозировка, путь введения	День введения
#Этопозид**	375 мг/м ² в/в капельно 1 раз в сутки*	+1,+2
Г-КСФ (филграстим**)	5 мкг/кг в сутки подкожно	с дня +3 или с момента снижения числа

		лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$
--	--	--

Примечание: * концентрация #этопозида** в растворе не должна превышать 0,4 мг/мл (для профилактики выпадения препарата в осадок)

* при отсутствии снижения числа лейкоцитов возможно увеличение дозы Г-КСФ (филграстим**) до 10 мкг/кг/сут.

Таблица А3.3.3. Схема мобилизации: циклофосфамид** 4 г/м² + Г-КСФ (филграстим**) 5 мкг/кг [180, 181, 182]

Препарат	Дозировка, путь введения	День введения
Циклофосфамид**	4 г/м ² в/в капельно 5 раз в сутки (по 0,8 г/м ²)	+1
Месна**	2,4 мг/м ² в/в через инфузомат на 24 часа	+1
Г-КСФ (филграстим**)	5 мкг/кг в сутки подкожно *	с момента снижения числа лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$.

Примечание: * при отсутствии снижения числа лейкоцитов возможно увеличение дозы Г-КСФ (филграстим**) до 10 мкг/кг/сут.

Г-КСФ в сочетании с плериксафором

Использование плериксафора позволяет улучшить результаты мобилизации ГСК. Препарат может вводиться как в период первой, так и повторной мобилизации. При выполнении повторной мобилизации после неудачи мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты в сочетании с Г-КСФ или применения КСФ в монорежиме, плериксафор значительно повышает вероятность получения целевого количества ГСК.

Схема мобилизации Г-КСФ в сочетании с плериксафором [180, 181, 182, 188, 189, 190]

Г-КСФ (филграстим**) назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром. На четвертый день введения Г-КСФ плериксафор назначается за 12 часов до лейкафереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкафереза решается вопрос о необходимости повторного введения плериксафора (таблица А3.3.4). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица А3.3.4. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ + плериксафор»

Дни	1	2	3	4	5	6
-----	---	---	---	---	---	---

Г-КСФ (филграстим**), 10 мкг/кг	X	X	X	X	X	
Плериксафор, 240 мкг/кг				X	(X)	
Лейкаферез					V	V

Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих методы мобилизации (только ростовой фактор или сочетание Г-КСФ с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось, а прямое сравнение различных исследований затруднено. В связи с этим оптимальный метод мобилизации ГСК определить невозможно.

У каждого режима мобилизации ГСК есть определенные преимущества и недостатки, поэтому существует индивидуальный подход в выборе лечебной схемы в каждой конкретной ситуации (таблица А3.3.5). Так, при использовании Г-КСФ в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузионной терапии. Применение этого режима является относительно безопасным в сравнении с другими режимами.

Использование режима «ХТ+Г-КСФ» чаще позволяет заготовить большее количество клеток в сравнении с режимом «Г-КСФ в монорежиме», однако сопряжено с развитием инфекционных и токсических осложнений в период МТА, требует назначения массивной сопроводительной терапии, что удлиняет сроки госпитализации.

Таблица А3.3.5. Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Режим мобилизации	Преимущества	Недостатки
----------------------	--------------	------------

Г-КСФ в монорежиме	Уменьшение сроков госпитализации, четко планируемые сроки лейкаферезов, отсутствие антибиотикотерапии, заместительной трансфузионной терапии	Сниженная эффективность у предлеченных больных
ХТ+ Г-КСФ	Высокая эффективность мобилизации	Цитопения Инфекционные осложнения Трансфузии компонентов крови Нет четкого планирования сроков лейкаферезов Небезопасна при коморбидности

Лейкаферез и криоконсервирование ГСК

Лейкаферез

Лейкаферез — полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [145].

Как уже упоминалось выше, основным критерием, позволяющим прогнозировать успешный сбор ГСК в период проведения мобилизации, является содержание CD34⁺ клеток в периферической крови в день предполагаемого первого лейкафереза. Если сбор ГСК начат рано, потребуются большее количество процедур, что приводит к увеличению финансовых и трудовых затрат. Кроме того, увеличение числа лейкаферезов приводит к возрастанию общего объема заготовленного продукта. Соответственно, требуется большее количество криопротектора (диметилсульфоксида — ДМСО), который при дальнейшем внутривенном введении во время ауто-ТГСК может вызывать побочные явления [146].

В день первого предполагаемого сбора выполняется общий анализ крови и подсчет CD34⁺ в крови методом проточной цитофлуориметрии.

При содержании CD34⁺ клеток в периферической крови более 10–20 в 1 мкл. можно начинать первый лейкаферез.

Если абсолютное количество CD34+ клеток в крови более 20 в 1 мкл., высока вероятность заготовки трансплантата за 1–2 процедуры лейкафереза.

При обнаружении CD34+ клеток в крови в количестве 10–20 в 1 мкл. обычно необходимо 2–4 процедуры лейкафереза.

Если содержание CD34+ клеток менее 10 в 1 мкл., желательно воздержаться от сбора клеток в этот день и повторить анализ на следующий день.

При содержании CD34+ клеток менее 5 в 1 мкл. необходимо обсудить вопрос об отказе от продолжения мобилизации или же возможности применения плериксафора.

Противопоказанием для начала лейкафереза может быть значимое снижение гемоглобина или тромбоцитов, вызванное предшествующей химиотерапией. В таких ситуациях возможно проведение трансфузионной поддержки до процедуры.

Из полученного продукта берут пробу ГСК для определения содержания CD34+ клеток при помощи проточного цитофлуориметра. Далее осуществляется подсчет CD34+ клеток в полученном лейкоконцентрате. Получив долю CD34+ клеток от всех лейкоцитов в лейкоконцентрате, подсчитывают количество CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента.

Полученный биоматериал с криопротектором переносят в контейнер для криоконсервирования и тщательно удаляют пузыри воздуха.

Заморозку и хранение биоматериала производят в емкости с парами жидкого азота.

Обследование пациентов с ЛХ перед ауто-ТГСК

Перед выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания (состояние ремиссии), оценить соматический статус пациента и состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследований, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

Цель высокодозной химиотерапии (режим кондиционирования) перед ауто-ТГСК — устранение оставшихся после противоопухолевой терапии опухолевых клеток с минимальным токсическим воздействием на системы органов.

В отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих различные режимы кондиционирования, выбор режима осуществляется с учетом опыта и

возможностей трансплантационного центра, а также индивидуальных особенностей пациента.

Режимы высокодозной химиотерапии, применяемые у пациентов с ЛХ представлены в приложении А3.1.

Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Инфузия гемопоэтических стволовых клеток осуществляется в центральный венозный катетер с соблюдением принципов асептики и антисептики.

Временной интервал после окончания химиотерапии до инфузии ГСК не менее 24 ч.

Для первого введения выбирают мешок криоконсервированных ГСК с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические предметы (зажимы, пинцеты и т. д.). При наличии нескольких мешков криоконсервированных ГСК между инфузиями целесообразно делать перерывы. В ряде случаев допустимо введение ГСК в течение 2 дней (пожилые, ослабленные пациенты).

Криоконсервированные ГСК размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37°C.

В ряде случаев перед введением лейкоконцентрата в центральный венозный катетер используется тримеперидин** в стандартной дозировке.

Начальная скорость введения ГСК составляет 3–5 мл/мин (4–5 минут), после чего скорость можно увеличить до максимально возможной. Во время и после инфузий ГСК осуществляется мониторинг жизненно-важных показателей: АД, ЧСС, ЧД.

В случае развития гемолиза, инфузия следующего мешка приостанавливается до купирования осложнений.

Через 2 часа после завершения инфузии выполняют анализ крови биохимический общетерапевтический, общий (клинический) анализ мочи для исключения гемолиза.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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

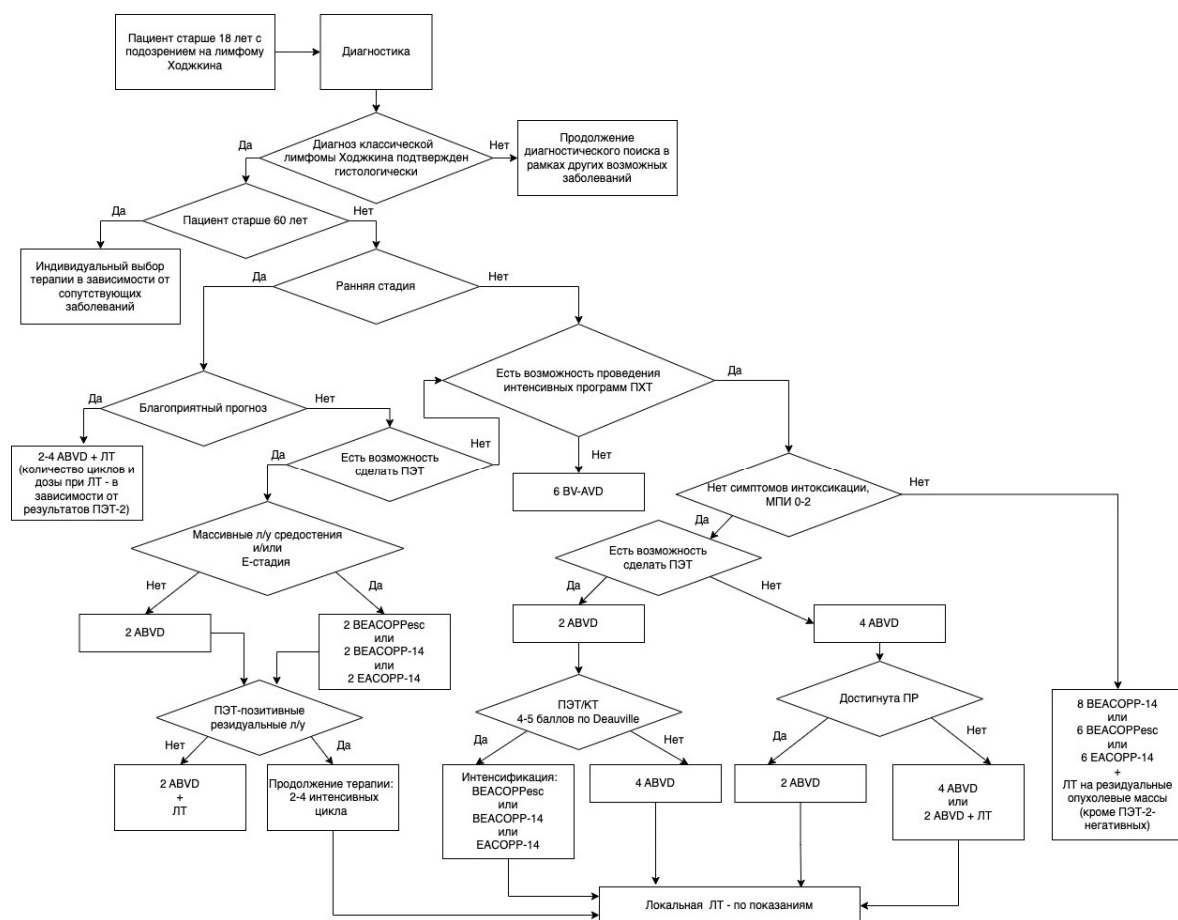


Схема Б2. Первая линия терапии детей и подростков до 18 лет с КЛХ

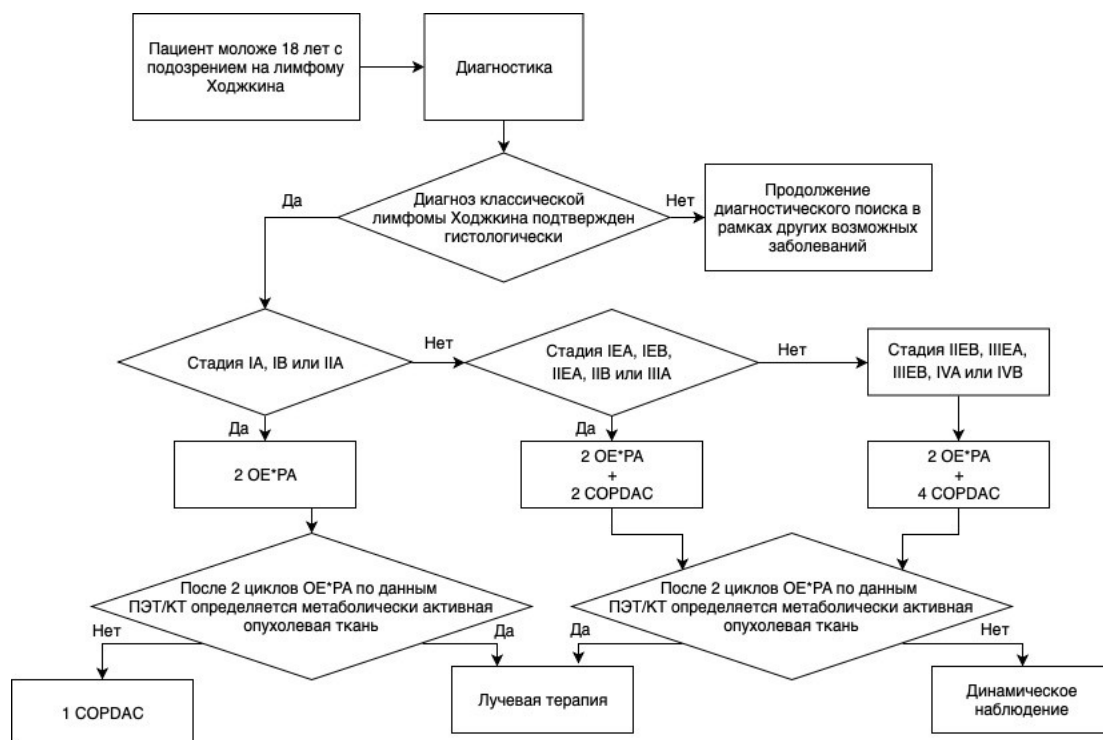
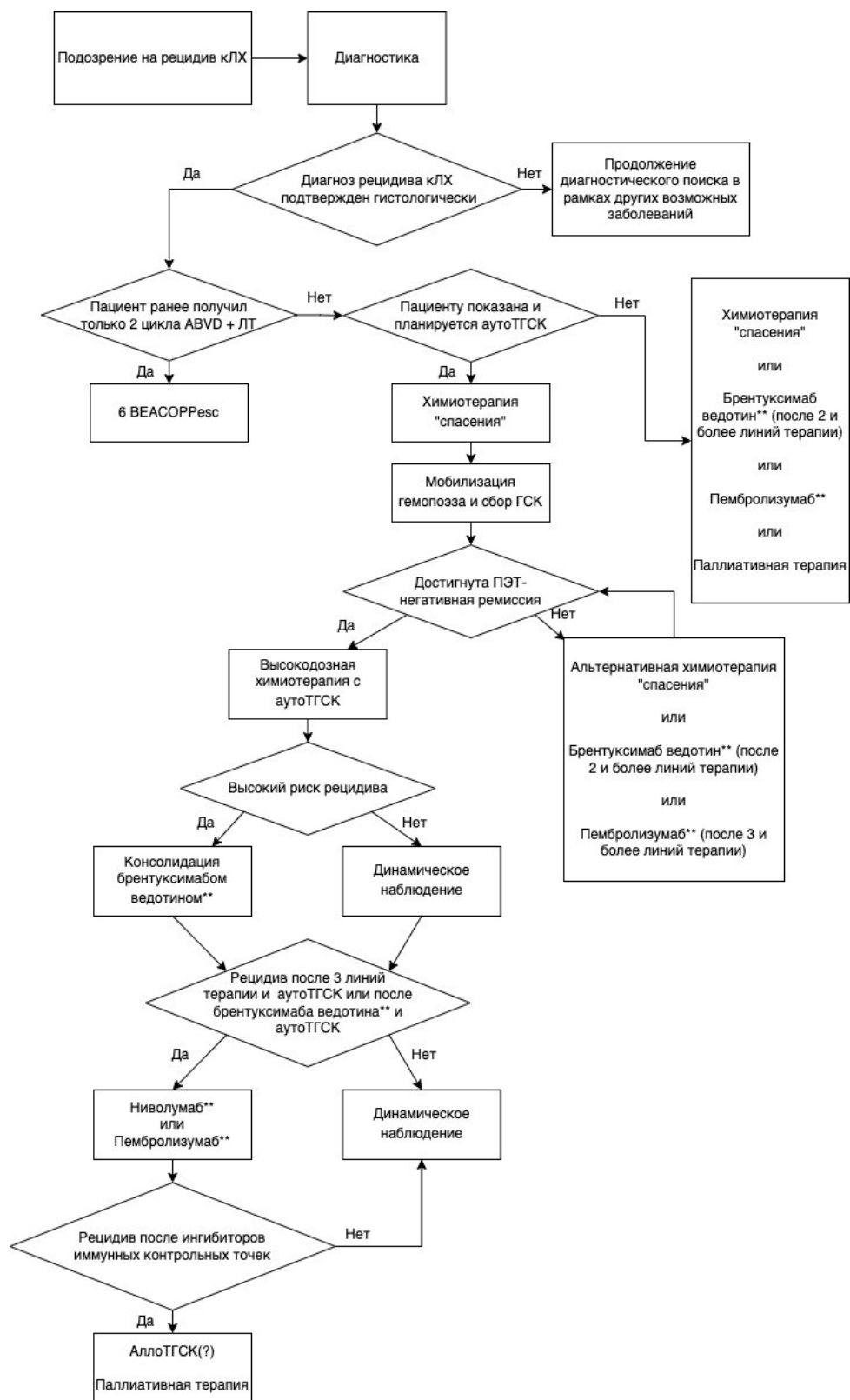


Схема Б3. Лечение рецидивов КЛХ



Приложение В. Информация для пациента

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

Лимфомой Ходжкина болеют в любом возрасте, но наиболее часто заболевание встречается у молодых людей, пик приходится на возрастной период от 16 до 34 лет. Дети и люди старшего возраста, особенно те, кому больше 55 лет, также могут заболеть лимфомой Ходжкина.

Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается только после исследования пораженной ткани, полученной при биопсии. Диагноз подтверждается только если обнаружены типичные клетки, называемые 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. Этот метод исследования очень важен для правильного выбора терапии с учетом современных возможностей. Лимфома Ходжкина изучена лучше любого другого типа лимфом. К счастью, при современных методах лечения более 80% заболевших лимфомой Ходжкина полностью излечиваются от этой болезни.

Специфических, характерных только для этого заболевания симптомов нет. Схожие жалобы и признаки могут быть при многих других заболеваниях. Нередко заболевание начинается как бы с простуды, респираторной инфекции, которая почему-то затягивается. Заболевание может начинаться с безболезненного увеличения лимфатических узлов.

Наиболее распространенные признаки лимфомы Ходжкина:

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

Самый частый симптом лимфомы Ходжкина — увеличение лимфатических узлов, чаще на шее, реже в других областях тела. Температура обычно в пределах 37,5

по вечерам. Очень характерно обильное потоотделение по ночам, хотя этот симптом трудно оценивать: летом жарко, зимой сильно топят. Могут наблюдаться многочисленные другие жалобы и признаки, связанные с тем, где находится очаг опухоли. Болей, как правило, не бывает. При локализации болезни в средостении, ближе к груди, возможен дискомфорт за грудиной. У небольшого числа пациентов возникает мучительный, до расчесов кожный зуд. Около 5% пациентов отмечают боли в увеличенных лимфоузлах после приема алкоголя. Это редкий симптом, но он характерен для лимфомы Ходжкина. Причина его не известна.

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

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в
клинических рекомендациях**

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

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [147]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

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

**Приложение Г2. Шкала оценки эффективности лечения по результатам
ПЭТ/КТ (шкала Deauville)**

Оригинальное название: The Deauville five point scale

Источник: Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009;50(8):1257–1260 [106,148]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ/КТ исследования.

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

- 1 балл — характеризуется отсутствием накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге;
- 2 балла — накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения;
- 3 балла — накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени;
- 4 балла — накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;
- 5 баллов — накопление препарата в патологическом очаге значительно (более чем в 3 раза) выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

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

Интерпретация результатов ПЭТ/КТ по шкале Deauville:

- Негативные результаты ПЭТ/КТ — 1, 2 и 3 балла, свидетельствуют о **полном метаболическом ответе** на лечение независимо от наличия и объема резидуальной массы.
- Позитивные результаты ПЭТ/КТ — 4 и 5 баллов. Позитивные результаты ПЭТ/КТ свидетельствуют о различных состояниях:
- 4 или 5 баллов со снижением интенсивности накопления препарата в патологическом очаге по сравнению с исходными данными — **частичный метаболический ответ**;

- 4 или 5 баллов без изменения интенсивности накопления препарата в патологическом очаге по сравнению с исходными данными — **стабилизация;**
- 4 или 5 баллов с увеличением интенсивности накопления препарата в патологическом очаге по сравнению с исходными данными без или с появлением новых очагов, связанных с заболеванием, — **прогрессирование.**

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

Наличие единственного патологического очага накопления препарата, влияющего на решение о возможности завершения лечения, требует проведения биопсии этого очага.